

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**Efectos secundarios de los buffer en hemodiálisis: el lactato
como base alternativa**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

José Antonio Herrero Calvo

Director

Alberto Barrientos Guzmán

Madrid 2004

ISBN: 978-84-8466-962-3

© José Antonio Herrero Calvo, 1992

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



EFFECTOS SECUNDARIOS DE
LOS BUFFER EN HEMODIALISIS:
EL LACTATO COMO BASE ALTERNATIVA.

JOSE ANTONIO HERRERO CALVO

Madrid, 1992

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

ALBERTO BARRIENTOS GUZMAN, Doctor en Medicina, Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA

Que D. JOSE ANTONIO HERRERO CALVO Ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada "Efectos secundarios de los buffer en hemodiálisis: El lactato como base alternativa".

Considero que reúne los requisitos necesarios para presentar y defender la Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Madrid 7 de Mayo de 1992

Fdo.: _____

(fecha y firma)

N.I.F.:

Fdo.: Dr. D. Alberto Barrientos.

(fecha y firma)

N.I.F.: 1066163K

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

DR. D. CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA. U.C.M.

INFORMA: Que una vez examinado el Trabajo presentado por D. JOSE ANTONIO HERRERO CALVO, titulado: "EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS BUFFER EN HEMODIALISIS: EL LACTATO COMO BASE ALTERNATIVA", dirigido por el Prof. Dr. D. Alberto Barrientos Guzmán, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

El Director del Departamento

1 de Junio de 1.992

Fdo.: Prof. Carlos Perezagua

(fecha y firma)

1-6-1992

DEDICATORIA

A mi madre.

A Blanca, mi esposa.

A Patricia e Iñigo, mis hijos.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Alberto Barrientos, Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario "San Carlos" de Madrid, por la dirección de esta tesis, así como por su confianza, apoyo y estímulo en la realización del trabajo.

A los Doctores Jaime Torrente, Juan Ignacio Trobo, Fernando Tornero, Antonio Torralbo y Antonio Fontanellas, por su constante colaboración durante el desarrollo del proyecto.

A los Doctores Antonio Cruceyra, Dionisia Hernandez y Mari Carmen Ruiz por su inestimable ayuda en la realización de las determinaciones analíticas.

A los Doctores Francisco Coronel, Servando Maqueda, Pablo Naranjo, Pilar Olivan, Dolores Prats, Arturo Touchard e Isabel Ubeda por el interés mostrado y el ánimo que me han dado en todas las fases del trabajo.

Al Dr. Pablo Gonzalez, y a todas las personas que trabajan en el Servicio de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Universitario "San Carlos" por su ayuda.

Mención especial merecen Celestino Calvo y Jose Luis Calvo, que sin su colaboración desinteresada no hubiera sido posible realizar esta tesis.

Por último, quiero agradecer al Hospital "Ramón y Cajal" de Madrid, donde inicié mi ejercicio profesional, y de forma particular al Dr. Joaquín Ortuño, Jefe del Servicio de Nefrología y a todos los miembros que durante mi estancia componían ese Servicio, Doctores: Nieves Gallego, Ana Gonzalo, Fernando Liaño, Roberto Marcén, Rafael Matesanz, Luis Orofino, Luis Orte, Carlos Quereda, Jose Luis Teruel y Juan José Villafruela, que además de la formación técnica y científica, me inculcaron el método clínico como base de la relación médico-enfermo.

* Este trabajo ha sido subvencionado en parte por la ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social. Expediente num. 90/106.

* Ha sido íntegramente realizado en el Hospital Universitario "San Carlos" de Madrid, con la participación de los Servicios de Nefrología, Medicina y Cirugía Experimental, y Análisis Clínicos.

ABREVIATURAS

- AC: Acetato.
- LA: Lactato.
- BC: Bicarbonato.
- CoA: Coenzima A.
- C14: Carbono 14.
- AMP: Monofosfato de adenosina.
- ATP: Trifosfato de adenosina.
- IMP: Monofosfato de inosina
- PPi: Pirofosfato.
- Tmax: Tasa máxima de metabolización.
- Km (de un enzima): Concentración de sustrato a la cual se alcanza la mitad del Tmax.
- Qb: Flujo de sangre.
- Qd: Flujo del líquido de hemodiálisis.
- HD: Hemodiálisis.
- Hb: Hemoglobina.
- TAS: Tensión arterial sistólica.
- TAD: Tensión arterial diastólica.
- TAM: Tensión arterial media.
- PSAP: Presión sistólica en arteria pulmonar.
- PDAP: Presión diastólica en arteria pulmonar.
- PMAP: Presión media en arteria pulmonar.
- PVC: Presión venosa central.
- PCP: Presión capilar pulmonar de enclavamiento.
- FC: Frecuencia cardiaca.

- GC: Gasto cardíaco.
- IC: Índice cardíaco.
- VS: Volumen sistólico.
- IS: Índice sistólico.
- ITSVI: Índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo.
- ITSVD: Índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho.
- RVS: Resistencias vasculares sistémicas.
- RVP: Resistencias vasculares pulmonares.
- GP: Gradiente precapilar.
- VcC: Velocidad media de ocourtamiento circunferencial.
- PaO₂: Presión arterial de oxígeno.
- PvO₂: Presión de oxígeno en sangre venosa mezclada.
- PAO₂: Presión alveolar de oxígeno.
- FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.
- D(A-a)O₂: Diferencia alveolo-arterial de oxígeno.
- D(a-v)O₂: Diferencia arterio-venosa de oxígeno.
- SaO₂: Porcentaje de saturación de oxígeno de hemoglobina en sangre arterial.
- SvO₂: Porcentaje de saturación de oxígeno de hemoglobina en sangre venosa mezclada.
- CcO₂: Contenido total de oxígeno en el capilar pulmonar.
- CaO₂: Contenido total de oxígeno en sangre arterial.
- CvO₂: Contenido total de oxígeno en sangre venosa mezclada.
- Qs/Qt: Shunt derecho-izquierdo.
- VO₂: Consumo de oxígeno.
- DO₂: Aporte hístico de oxígeno.
- CE: Coeficiente de extracción de oxígeno.
- CO₂: Dióxido de Carbono.

- PCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono.
- PaCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial.
- DCO₂: Balance de CO₂ disuelto en forma gaseosa.
- DCO₂T: Pérdida total de DCO₂.
- TCO₂: CO₂ total.
- TCO₂T: Pérdida total de CO₂.
- KT/V: Eficacia de la diálisis.
- h: Hora.
- min: Minuto.
- s: segundo.
- UI: Unidades internacionales.
- m: Metro.
- cm: Centímetro.
- mm: Milímetro
- Vol: Volumen.
- l: Litro.
- ml: Mililitro.
- kg: Kilogramo.
- g: Gramos.
- mg: Miligramos.
- mmol: Milímoles.
- mEq: Miliequivalentes.
- mmHg: Milímetros de mercurio.
- A: Amstrons.
- C: Centígrados.
- SC: Superficie corporal.
- EEM: Error estandar de la media.

INDICE

	<u>Página</u>
1. INTRODUCCION.	1
1.1 Perspectiva histórica y planteamiento del tema.	2
1.2 Metabolismo del acetato.	9
1.2.1 Ruta general de metabolización del acetato.	9
1.2.2 Tejidos de metabolización del acetato.	11
1.2.3 Tasa de metabolización del acetato.	12
1.2.4 Consecuencias de la metabolización del acetato.	16
1.3 Metabolismo del lactato.	21
1.3.1 Ruta general de metabolización del lactato.	21
1.3.2 Tejidos de metabolización del lactato.	24
1.3.3 Tasa de metabolización del lactato.	24
1.3.4 Factores que influyen en la metabolización del lactato.	24
1.4 Balance ácido-base durante la hemodiálisis.	25
1.5 Comportamiento hemodinámico en hemodiálisis. Influencia del buffer.	29
1.6 Hipoxemia durante la hemodiálisis. Influencia del buffer.	33
1.7 Efectos de la hemodiálisis al otro lado de la barrera hemato-encefálica.	34
2. OBJETIVOS.	37

	<u>Página</u>
3. MATERIAL Y METODOS.	39
3.1 Diseño experimental.	40
3.2 Animales de experimentación.	41
3.3 Producción de insuficiencia renal.	42
3.4 Preparación del experimento.	44
3.5 Características de la hemodiálisis.	47
3.6 Monitorización hemodinámica.	50
3.7 Datos de laboratorio.	52
3.7.1 Análisis hematológico.	52
3.7.2 Gasometría arterial y de sangre venosa mezclada.	53
3.7.3 Cálculo de los parámetros de oxigenación.	53
3.7.4 Determinación de acetato en sangre.	55
3.7.5 Determinación de L-lactato en sangre.	57
3.7.6 Otros parámetros bioquímicos plasmáticos.	58
3.7.7 Cálculo de eficacia de la depuración de diálisis.	58
3.7.8 Análisis del líquido cisternal.	59
3.8 Balance de masas.	59
3.8.1 Procedimiento de recogida de muestras.	60
3.8.2 Cálculos del balance de masas.	60
3.8.3 Cálculo de la tasa de metabolización del acetato.	63
3.9 Análisis estadísticos.	64

	<u>Página</u>
4. RESULTADOS.	69
4.1. Parámetros hemodinámicos.	70
4.1.1 Hemodinámica en la circulación mayor y corazón izquierdo.	70
4.1.2 Curvas de función ventricular.	72
4.1.3 Hemodinámica de la circulación menor y corazón derecho.	73
4.2 Parámetros de oxigenación sistémica.	75
4.2.1 Valores basales y evolución.	75
4.2.2 Diferencias entre grupos.	77
4.3 Parámetros ácido-base sistémicos.	77
4.3.1 Valores basales y evolución.	77
4.3.2 Diferencias entre grupos.	78
4.4 Niveles plasmáticos de acetato y L-lactato.	79
4.5 Balance de masas.	80
4.5.1 Grupos acetato y acetato más lactato.	80
4.5.2 Grupo bicarbonato.	82
4.5.3 Tasa de metabolización del acetato.	82
4.6 Otros parámetros analíticos sanguíneos.	83
4.6.1 Provocación de uremia.	83
4.6.2 Parámetros bioquímicos durante la diálisis.	83
4.6.3 Eficacia de la diálisis.	83
4.6.4 Valores hematológicos.	84
4.7 Análisis del líquido cisternal.	84

	<u>Página</u>
5. DISCUSION.	128
5.1. Estado ácido-base arterial y balance de masas.	129
5.2. Hemodinámica.	132
5.2.1 Resistencias vasculares sistémicas.	133
5.2.2 Gasto cardiaco y contractilidad miocárdica.	135
5.2.3 Factores que pueden influir sobre la contractilidad miocárdica.	145
5.2.3.1 Acetato.	145
5.2.3.2 Estado ácido-base sistémico.	146
5.2.3.3 Cambios electrolíticos.	147
5.2.3.4 Temperatura.	147
5.3 Oxigenación sistémica.	148
5.4 Estudio del líquido cisternal.	150
6. CONCLUSIONES.	155
7. BIBLIOGRAFIA.	157

1 . INTRODUCCION

1.1.- PERSPECTIVA HISTORICA Y PLANTEAMIENTO DEL TEMA.

Una de las características de los pacientes urémicos es la presencia de un exceso de radicales ácidos en el organismo (1,2). Se estima que en circunstancias normales se añaden al organismo diariamente de 50 a 100 mEq de hidrogeniones, que deben ser excretados por la orina (1). Cuando los mecanismos renales de excreción fallan, el ácido es necesariamente retenido porque su producción diaria continúa. Las terapéuticas dialíticas contemplan por esta razón, el aporte de bases que neutralice el exceso de radicales ácidos que tienen los pacientes urémicos (1,2).

En la década de los años 40 Kolff (3) fabrica su primera máquina para hemodiálisis, y ya entonces describió la mayoría de los problemas que han sido encontrados después en la formulación del líquido de diálisis. Tras muchos ensayos y sin tener el apoyo de las modernas técnicas analíticas, propuso la siguiente composición de líquido dializante:

Sodio	126.5 mmol/l
Potasio	5.4 mmol/l
Calcio	1.0 mmol/l
Magnesio	No establecido
Cloro	109 mmol/l
Bicarbonato	23.9 mmol/l
Glucosa	1.5 g/dl

La formación de sales cálcicas en presencia de esta concentración de bicarbonato provocaba grandes problemas técnicos. Para mantener estable la disolución había que bajar su pH, para lo que se burbujeaba CO₂ dentro del líquido de diálisis. Este procedimiento resultaba tedioso, incómodo y no evitaba completamente el problema. Con este mismo fin se llegó a utilizar fosfato monosódico. Finalmente Kolff optó por suprimir el calcio del líquido de diálisis y aportar calcio al final del procedimiento en forma de gluconato cálcico intravenoso. Para evitar la

hemólisis añadía glucosa al líquido de diálisis.

Alwall (4) utilizó un contenedor cerrado para el líquido de diálisis y el dializador en el que burbujeaba CO₂, con lo que se lograba disminuir el pH a niveles aceptables y prevenir la precipitación del calcio. La adición de NaH₂PO₄ tenía sus partidarios y así Skeggs y Leonards (5) usaron CO₂ burbujeado más fosfato para controlar el pH y propusieron una composición del líquido dializante algo distinta: sodio 140 mmol/l, potasio 4.0 mmol/l, magnesio 0.5 mmol/l, calcio 1.25 mmol/l, HCO₃⁻ 26.8 mmol/l, Cloro 120.7 mmol/l y glucosa 200 mg/dl, con CO₂ añadido para conseguir un pH de 7.4. Inicialmente el calcio se añadía al líquido de diálisis sólo después de haber ajustado el pH con el burbujeo de CO₂. Las dos unidades de sangre total con las que entonces era necesario purgar los dializadores, quedaban con esta maniobra casi desprovistas de calcio provocando severa sintomatología cuando se iniciaba la diálisis. Este problema se solucionó dializando la sangre del circuito con el líquido de diálisis ya con el calcio añadido antes de comenzar el procedimiento. Todas estas complejas maniobras habrían de repetirse cada hora o cada 2 horas, cuando se consideraba que aquel volumen de líquido de diálisis había quedado saturado.

Más de diez años después Scribner y su grupo en Seattle presentaron una serie de modificaciones al procedimiento de hemodiálisis haciéndolo más fácil. Preparaban un tanque con 385 litros de líquido de diálisis que mantenían a bajas temperaturas para evitar el crecimiento bacteriano. Tuvieron como Kolff problemas con la solubilidad del calcio en presencia de bicarbonato, que solucionaban también con CO₂ y fosfato monosódico. El líquido de diálisis así preparado era recalentado

a 38 grados C antes de atravesar el dializador y era desechado a continuación, en vez de recircular un tiempo como se hacía hasta entonces. Ellos pudieron con su desarrollo comenzar la primera diálisis de pacientes con insuficiencia renal crónica de la historia. El dentista Clyde Shields fué el primer paciente con insuficiencia renal crónica que "sufrió" estas primeras hemodiálisis. El, apodó como el Monstruo ("Munster") aquel aparato encargado de preparar el líquido a utilizar durante el procedimiento como líquido dializante. La diálisis permanecía siendo complicada, y por ello, los esfuerzos de ese grupo se encaminaron a encontrar una alternativa al bicarbonato que despejase los problemas de pH y de solubilidad con el calcio. Charles Mion trabajaba desde hacía poco con ese grupo y él, fué el encargado de intercambiar consultas con el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Seattle. Había que buscar un anión que se metabolizara en el organismo a una tasa suficiente como para compensar las inevitables pérdidas de bicarbonato por el dializado y además conseguir un balance positivo de bases durante la sesión de hemodiálisis. Dos alternativas se discutieron con los bioquímicos. La primera era el lactato, utilizado como buffer desde 1932 en la solución de Hartmann (6). La segunda alternativa era el acetato. Fué a finales de la década de los cuarenta en que Mudge y cols (7) habían propuesto al acetato sódico como fuente de bases mediante la infusión intravenosa, al comprobar que se trataba de una sal fácilmente metabolizable en el organismo a bicarbonato. En 1962 Lundquist (8) había indicado que la tasa máxima de metabolización del acetato en humanos era de aproximadamente 300 mmol/h. Comprobaron como el acetato no formaba sales de calcio o de magnesio incluso a altas concentraciones, era un anión estable y fácil de producir. El grupo de

Seattle adoptó inmediatamente la proposición de Mion de utilizar el acetato como buffer en los líquidos de diálisis (9). Desde entonces los líquidos de diálisis llevaron acetato en su composición, permitiendo la preparación de concentrados que habrían de diluirse con agua en proporción 1:34 sin precisar maquinaria alguna, lo que facilitó de manera muy importante el mundo de la diálisis. El paso siguiente fueron las máquinas que preparaban de forma automática la mezcla de un concentrado de sales (con acetato) y el agua, con la ayuda de un control de conductividad eléctrica que medía indirectamente la concentración electrolítica de la disolución final.

No fué hasta mediada la década de los setenta que se comenzaron a describir efectos indeseables atribuibles al acetato (10). La hipotensión y la inestabilidad vascular durante la hemodiálisis ya habían sido un reto formidable desde el inicio de la historia del procedimiento. Algunos pacientes presentaban niveles plasmáticos de acetato altos, incorrecta corrección de la acidosis metabólica intradiálisis e hipotensión sintomática (10). Se sospechaba que en estos pacientes el acetato era la causa de la inestabilidad hemodinámica y se les describió como "metabolizadores lentos" de acetato. En 1978 Graeffe y cols (11) refirieron en algunos pacientes mejor tolerancia hemodinámica durante la sesión de hemodiálisis al utilizar el bicarbonato frente al acetato, lo que apoyaba la sospecha de que el acetato era responsable en alguna forma de las hemodiálisis sintomáticas. Por el contrario, otros autores no encontraban diferencias en la estabilidad hemodinámica u otra sintomatología al utilizar acetato o bicarbonato en los líquidos de hemodiálisis (12). Estudios en animales indicaban que el acetato tenía propiedades depresoras de la

contractilidad miocárdica (13). Poco después sin embargo, otros estudios también en animales mostraban que el acetato no poseía efecto inotrópico negativo, pero sí una potente acción vasodilatadora (14). Aquellas discrepancias acerca de la acción del acetato sobre el comportamiento cardiaco, han sido y continúan siendo motivo de investigaciones (15). También se describieron otros efectos secundarios atribuidos al acetato, tales como la hipoxemia que frecuentemente aparece en hemodiálisis (16). Los mecanismos por los cuales el acetato induce disminución de la presión arterial de oxígeno son motivo de controversia, no están suficientemente aclarados y precisan de nuevos estudios (17).

A pesar de estas discrepancias los esfuerzos de otros investigadores se dirigieron a encontrar la forma de eliminar el buffer problema , el acetato, de la diálisis y volvieron al desarrollo de líquidos de diálisis con bicarbonato abandonado desde los años sesenta (18). El problema de la precipitación del calcio se redujo empleando dos tipos de concentrados que se mezclaban con agua en dos mezcladoras independientes. Una de ellas mezcla agua con bicarbonato sódico mientras la otra mezcla agua con el resto de las sales, especialmente las cálcicas y magnésicas. Estas dos mezclas se juntan un instante antes de pasar por el dializador siendo desechadas después. Aún así, es precisa la adición de un acidificante para evitar los problemas de pH descritos por Kolff, empleándose pequeñas cantidades de ácido acético en el concentrado portador del calcio y del magnesio, y que al mezclarse con el bicarbonato genera CO₂ y baja el pH de la solución.

Este desarrollo ha permitido volver al empleo del buffer fisiológico, el bicarbonato. De hecho en los últimos años ha habido una gran tendencia a dializar con bicarbonato, máxime porque en la última década

por razones económicas y por comodidad de los pacientes se ha propuesto realizar diálisis más cortas o "rápidas" o de alta eficacia, en las que para la mayoría de los autores el acetato tendría desventajas respecto al bicarbonato (19-25). Un índice de su difusión lo aportan datos de la European Dialysis and Transplant Association (EDTA) que indican que la hemodiálisis con bicarbonato pasó de realizarse en el 6 % de los enfermos en 1982, al 17 % en el año 1985 y al 47 % en 1990 (26,27).

No obstante, las hemodiálisis con bicarbonato tienen algunas desventajas respecto a las de acetato. Los monitores de bicarbonato deben tener un control sofisticado del pH del agua, por lo que las más de las veces sólo pueden usarse en unidades de diálisis que dispongan de tratamiento de agua de gran calidad. Precisan un lavado muy frecuente con desincrustantes de sales que evite averías en sus células de conductividad y pH. Con todo, los sistemas de bicarbonato a pesar de los cuidados mas esquisitos, tienen un mayor índice de averías respecto a las máquinas convencionales de acetato. Las diálisis con bicarbonato resultan más caras que las diálisis con acetato dado que por un lado, el concentrado de bicarbonato es del orden del 100 % mas caro, y por otro, los problemas técnicos suponen además un costo adicional sobre las diálisis con acetato. Pero quizás el mayor inconveniente es su estabilidad. La pérdida de concentración al transformarse en CO₂ y agua aumenta con el tiempo, no haciendo recomendable su almacenamiento por más de tres meses. Esto supone dificultades para los fabricantes y sobre todo para los médicos para saber la concentración de bicarbonato con que estamos dializando en cada momento. También se han perdido otras cualidades interesantes del acetato, como es que este compuesto presenta una acción bacteriostática, especialmente notable en los concentrados.

Debido a los efectos secundarios del acetato (algunos de ellos controvertidos) y a los problemas técnicos y de estabilidad del bicarbonato, en los últimos años se han estudiado otros buffer alternativos para su empleo en hemodiálisis. Algunos de estos tales como el succinato (28) o el piruvato (29,) no han pasado de ser motivo de experimentos en animales mediante administración intravenosa y nunca han sido empleados en hemodiálisis. El lactato, clásicamente utilizado como buffer en otras técnicas dialíticas como son la diálisis peritoneal (30-32) o la hemofiltración (32-33), ha sido objeto de estudio en algunos ensayos en hemodiálisis con un reducido número de pacientes y en cortos periodos de tiempo (34-37). Estos estudios preliminares han mostrado que las hemodiálisis con lactato tienen una menor incidencia de síntomas que las de acetato (35-37) y comparables a las de bicarbonato, incluso en diálisis de alta eficacia (35-36). El lactato como buffer único tiene algunos inconvenientes. Por un lado, concentraciones altas de lactato como las que se emplean en los compuestos para hemodiálisis, tiende a la precipitación en presencia de calcio o magnesio sobre todo en temperaturas frías, aunque en mucha menor proporción que el bicarbonato. Por otro lado, altas concentraciones de lactato en los líquidos de hemodiálisis pueden provocar hiperlactatemias en algunos pacientes cuando se les practica hemodiálisis de alta eficacia (36). En un estudio clínico previo (37) se ensayó un concentrado mixto compuesto por acetato y DL-lactato al 50 % que aunque con cierta tendencia a la precipitación en temperaturas frías (menor de 10 grados C) se mostró una alternativa útil; se comprobó una mejor tolerancia hemodinámica que el acetato como buffer único, y no provocó hiperacetatemias ni hiperlactatemias.

No obstante, las investigaciones realizadas con lactato en hemodiálisis son todavía insuficientes como para propugnar su empleo a gran escala, y son precisos nuevos estudios para conocer su comportamiento en el paciente urémico durante el procedimiento.

1.2.- METABOLISMO DEL ACETATO.

1.2.1.- Ruta general de metabolización del acetato.

En condiciones normales el acetato está presente en pequeñas concentraciones en la sangre de humanos, del orden de 0.2 mmol/l (32). El acetato se produce de forma fisiológica en pequeñas cantidades derivado del metabolismo del Acetil Coenzima A (CoA) en hígado y músculo (38,39), y también desde ácidos orgánicos generados por la flora bacteriana intestinal (38). Esta producción es rápidamente utilizada en varios tejidos, de tal manera que el acetato no es cuantitativamente un nutriente importante en el hombre (40). Este no es el caso de otras especies tales como los rumiantes, en los que los niveles plasmáticos de acetato pueden ser mucho mayores (38,39).

Como puede observarse en la figura 1, el acetato en su metabolización es convertido inicialmente en ácido acético, que a su vez es transformado en Acetil CoA mediante el Acetil CoA sintetasa. El Acetil CoA puede entrar en el ciclo de Krebs lo que constituye la ruta mayor de su metabolización (oxidación), o en rutas menores como son la incorporación a ácidos grasos, cuerpos cetónicos y otros lípidos (38,39).

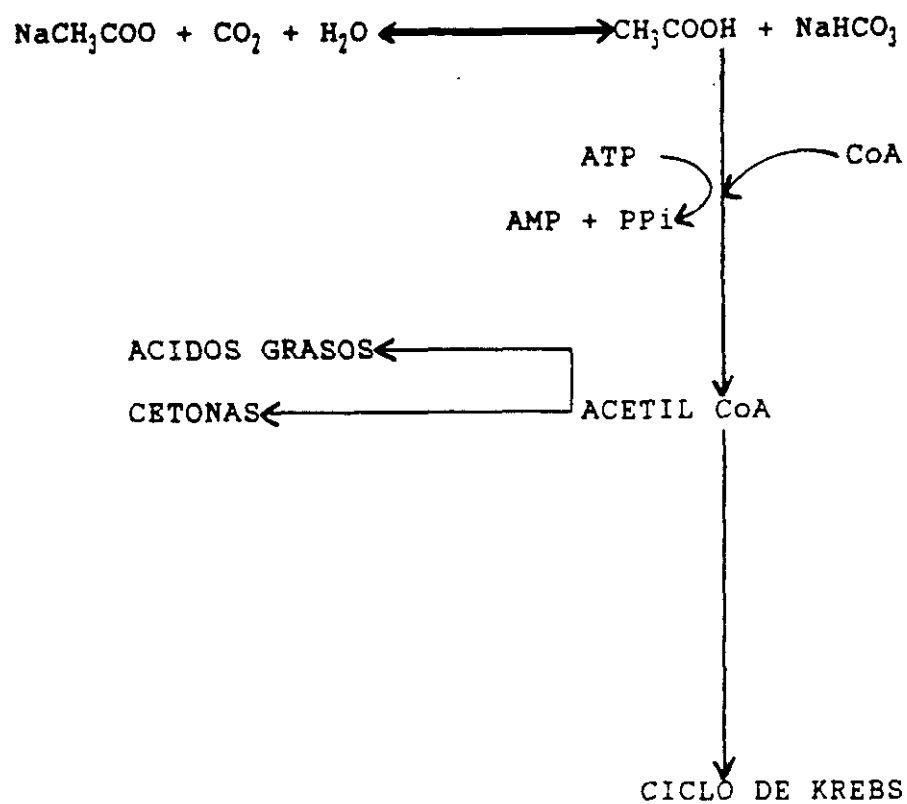


Figura 1. Ruta general de metabolización del acetato.

Skutches y cols (41) realizan infusiones de pequeñas cantidades de acetato marcado con Carbono 14 (C14) en sujetos sanos, y mediante determinación del CO2 marcado con C14 en el aire expirado, estiman que el 90 % del acetato infundido es metabolizado por vías oxidativas.

Durante la metabolización del acetato se produce una generación estoiquisométrica de bicarbonato, por consumo equimolar de un protón cuando es activado por la Acetil CoA sintetasa para formar Acetil CoA (32,38,39,42,43).

1.2.2. Tejidos en los que se realiza la metabolización del acetato.

El acetato se metaboliza principalmente en hígado, corazón y músculo esquelético (38,39,44,45), aunque con diferencias entre ellos, derivadas de la distinta distribución y actividad del enzima Acetil CoA sintetasa en los compartimentos celulares (38,39). La actividad de esta enzima es alta en hígado, corazón y sólo en algunos músculos esqueléticos. En el resto de los músculos estriados la actividad es menor, si bien la capacidad total de metabolización es significativamente más importante debido a que la masa de tejido es globalmente mucho mayor (38,39).

En las células hepáticas la distribución del enzima es bimodal en los compartimentos intra y extramitocondriales, mientras que en el músculo se sitúa principalmente dentro de la mitocondria (38,39). Esta distribución intracelular es de gran importancia teniendo en cuenta que la membrana de la mitocondria es relativamente impermeable al Acetil CoA (46).

La activación del acetato cuando entra en la célula hepática, ocurre primaria y principalmente en el compartimento citoplasmático. El Acetil CoA puede entrar en reserva en forma de Acetil Carnitina o bien ser utilizada en la síntesis de ácidos grasos, un proceso exclusivo del citoplasma celular. Sólomente pequeñas cantidades de acetato entran en la mitocondria para su oxidación (39). Se ha estimado que el Km del Acetil CoA sintetasa a nivel hepático es de 0.3 mmol (39).

En las células musculares el acetato debe penetrar en la mitocondria para ser activado localmente en Acetil CoA. Aquí el Acetil CoA puede formar parte de un "Sistema Buffer" en forma de Acetil Carnitina, o bien ser directamente oxidado en el ciclo de Krebs y generar CO₂ (39). Campagnari y Webster (47) estimaron que el Km del Acetil CoA sintetasa era de 0.7 mmol, cuando estudiaron el metabolismo del anión en el corazón bobino. Por tanto, el hígado es el principal órgano de metabolización del acetato cuando la concentración plasmática del anión es baja; a concentraciones altas el músculo es el lugar principal de utilización.

1.2.3 Tasa de metabolización del acetato.

1.2.3.1.- Tasa de metabolización del acetato en humanos sanos.

Lundquist (8) estudió el metabolismo del acetato tras la infusión de etanol (el acetato es un metabolito intermedio obligatorio en la metabolización del etanol) y estimó que el T_{max} para el acetato es de aproximadamente 300 mmol/hora. Richards y cols (40) estudian el metabolismo del acetato en humanos sanos tras la infusión directa venosa del mismo. Para calcular el T_{max} los autores (40) se basaron en la idea de que cuando el acetato entra en el organismo sus niveles plasmáticos

serán progresivamente más altos si se supera el T_{max} . Por el contrario si durante la infusión la acetatemia se mantiene constante y en valores estables, se puede inferir que la tasa de metabolización es igual a la de infusión. De esta manera describieron que en humanos sanos el T_{max} era de 294 mmol/h; a esa velocidad de infusión comprobaron acetatemias mantenidas en torno a los 2 mmol/l.

En humanos sanos se ha estimado por tanto, que para un peso en torno a los 70 Kg, si la cantidad de acetato infundido es cercana a los 300 mmol/h, la concentración de acetato plasmático alcanzará una meseta entre las 1-2 horas de la infusión en torno a los 2 mmol/l (40,48). Si la infusión supera los 300 mmol/h, se superará el T_{max} y la concentración de acetato plasmático excederá significativamente los 2 mmol/l (48). Cuando el acetato plasmático supera los 2 mmol/l su metabolización seguirá un modelo cinético de orden 0 (independiente de la concentración plasmática), mientras que si la concentración plasmática es menor de 2 mmol/l se producirá una metabolización de primer orden (40,49).

1.2.3.2.- Tasa de metabolización del acetato en el paciente urémico.

Durante la hemodiálisis el acetato es transferido desde el líquido de diálisis, dependiendo de una serie de características del procedimiento como son la concentración de acetato en el dializado, la superficie de la membrana utilizada, el flujo del líquido de diálisis (Q_d) y el flujo de sangre (Q_b) (49-51). En una diálisis convencional de 4 horas, con concentraciones de acetato en el líquido dializante de 35-38 mmol/l, un Q_d de 450-500 ml/min y un Q_b de 200-300 ml/min se han descrito aportes de acetato de 220-330 mmol/h y acetatemias entre la tercera y cuarta

hora de la diálisis de 4-5 mmol/l (42,49,50, 52-54). En similares condiciones dialíticas se han referido a su vez niveles de acetato más bajos (1-3 mmol/l) en algunos pacientes (12, 55-57), mientras que en una minoría de pacientes (en torno a un 10 %) se observa franca hiperacetatemia (58).

Vinay y cols (48) en una revisión de la literatura, recopilan las tasas medias de metabolización del acetato por unidad de tiempo descritas en sanos (8,40), y durante la hemodiálisis en urémicos (42,49,50,53), y llegan a la conclusión que los pacientes urémicos metabolizan el acetato en menor medida (del orden de 250 ml/h) que los individuos sanos (del orden de 300 ml/h).

Guarnieri y cols (59) sugieren que los pacientes urémicos tendrían algún defecto en la metabolización del acetato, al comprobar que tras la infusión del buffer, los pacientes urémicos tenían niveles plasmáticos de acetato más altos que los sanos. En este estudio las dosis de acetato no fueron ajustadas al peso o superficie corporal.

Danielsson y cols (43) dializan en idénticas condiciones a pacientes urémicos estables, sujetos sanos y sujetos sanos deportistas, estos últimos con gran masa muscular. Comprueban que los individuos deportistas tenían los niveles de acetato más bajos, el otro grupo de sujetos sanos unos niveles de acetato mayores y los urémicos los más altos. El peso de los pacientes con insuficiencia renal crónica fué el menor de los tres grupos, y encuentran una correlación inversa entre acetatemia y superficie corporal. Estos datos sugieren que los sujetos urémicos metabolizaron menos acetato por unidad de tiempo que los sanos, porque tenían menor masa muscular, y no porque tuvieran un defecto

metabólico intrínseco.

El Tmax del acetato referido durante la hemodiálisis de pacientes adultos con insuficiencia renal crónica ha oscilado entre los 2.9 mmol/kg/h (60) y los 3.4-3.6 mmol/kg/h (42,49,54,61). En niños insuficientes renales crónicos Kaiser y cols (53) refieren un Tmax de 4,8 mmol/kg/h.

Dos estudios examinan en pacientes urémicos en hemodiálisis, la producción de CO₂ durante el metabolismo del acetato marcado con C¹⁴, mediante la recogida de C¹⁴CO₂ en el aire expirado y en el dializado (42,62). Sigler y cols (42) refieren que sólo el 54 % del acetato infundido se recogía en forma de C¹⁴CO₂ y que el 16 % del aporte del anión se distribuía por los líquidos corporales. Así, un 30 % del acetato no entraría en vías oxidativas. Morin y Davidson (62) estiman que el 70-80 % del acetato aportado durante la diálisis se metabolizaría en vías oxidativas.

1.2.3.3.- Tasa de metabolización del acetato en perros.

Rorke y cols (63) estudian mediante acetato marcado con C¹⁴ el metabolismo del buffer durante la hemodiálisis en perros urémicos. Encuentran que el 88 % del acetato aportado se metabolizó por vías oxidativas. La tasa de metabolización fué de 3.2 mmol/kg/h, si bien, los autores indican que no se alcanzó el Tmax porque los niveles plasmáticos de acetato fueron bajos y constantes durante la hemodiálisis. En un estudio posterior encuentran que no había diferencias en la metabolización del acetato al comparar perros sanos y urémicos (64).

1.2.3.4.- Factores que afectan la tasa de metabolización del acetato.

Como se ha comentado antes, el acetato se metaboliza principalmente en el músculo. La masa muscular debería ser por tanto un factor de primer orden que determinara el Tmax, lo que ha sido comprobado por algunos autores que encuentran una correlación inversa entre superficie corporal y/o peso y acetatemia durante la sesión de hemodiálisis (43,65,66). El hecho de que los pacientes de edad avanzada y mujeres presenten durante la diálisis niveles plasmáticos de acetato más altos que los pacientes jóvenes y varones respectivamente, se ha relacionado también con su menor masa muscular (43,48,58,65).

Se ha referido que otros factores podrían alterar el Tmax del acetato. Entre ellos estarían la presencia de sustratos que pudieran competir con la oxidación del anión como serían la hiperglucemia y la nutrición parenteral total durante la diálisis (48). También la acidosis láctica (como la inducida por colapso cardiocirculatorio) o la proteólisis (como la inducida por un estado séptico o por la utilización de esteroides) podrían generar sustratos competitivos con el Tmax del acetato (48). La acidosis metabólica a niveles usualmente alcanzados durante la hemodiálisis, no parecen influir en la oxidación del acetato (67). Finalmente los estados hipóxicos podrían frenar también la metabolización del anión (48).

1.2.4. Consecuencias de la metabolización del acetato.

1.2.4.1.- Influencia sobre el metabolismo lipídico.

Existen algunas controversias respecto al metabolismo lipídico en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis,

especialmente cuando se emplea el acetato en el líquido dializante.

Como se muestra en la figura 1 el acetato en su metabolismo puede entrar en vías no oxidativas, tales como la incorporación a lípidos. Sigler y cols (42) refieren que aproximadamente un 30 % del acetato infundido durante la hemodiálisis podría entrar en vías no oxidativas, si bien, no refieren que porcentaje se metabolizó a lípidos. Morin y Davidson (62) encuentran que durante la hemodiálisis con acetato hubo una significativa incorporación de acetato marcado con Cl_4 en los lípidos tales como fosfolípidos, triglicéridos, colesterol y ácidos grasos libres, aunque no comprobaron aumentos de los niveles plasmáticos de ninguno de estos componentes lipídicos. Rorke y cols (63) refieren que durante la hemodiálisis en perros sólo el 1 % del acetato marcado con Cl_4 infundido, se había incorporado a los lípidos plasmáticos y que estos no se modificaban durante la sesión.

Por otra parte, estudios "in vivo" (68) e "in vitro" (69) han mostrado que el acetato es capaz de inhibir la lipólisis. Savdie y cols (70) refieren durante la hemodiálisis este efecto antilipolítico del acetato, al comprobar menor aumento de los ácidos grasos libres con acetato respecto al bicarbonato. Este efecto inhibidor de la lipólisis no ha sido comprobado posteriormente por Scheppach y cols (71) que encontraron que durante la hemodiálisis con acetato y con bicarbonato, se produjo un aumento similar en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, que atribuyen a la acción de la heparina administrada durante la hemodiálisis, y no encontraron incremento de otros lípidos tales como colesterol o triglicéridos.

1.2.4.2.- Interferencia con el metabolismo glucídico.

Existe cierta discrepancia acerca de si el acetato interfiere o no en el metabolismo glucídico durante la sesión de hemodiálisis. Wathen y cols (72) refieren que la diálisis con acetato se asocia a una disminución de los niveles de glucosa y de insulina. Los autores interpretan estos hechos como que la oxidación del acetato durante la hemodiálisis incrementa las demandas de energía y la utilización de la glucosa. Los autores, en un estudio posterior mediante infusiones de acetato y otros aniones en perros anestesiados, encuentran similares resultados (29).

Akanji y cols (73) no encuentran alteraciones en el test de sobrecarga de glucosa durante la hemodiálisis sin glucosa en el dializado con acetato o bicarbonato, incluso en pacientes diabéticos. Panzetta y cols (66) por el contrario, refieren disminución en la tolerancia al test de sobrecarga de glucosa durante la hemodiálisis con acetato y no con la de bicarbonato, así como una correlación inversa entre acetatemia y tolerancia al test de glucosa.

Durante la hemodiálisis suceden varios hechos que pueden modificar el metabolismo glucídico independientemente del buffer utilizado. Así, el aumento de calcio y el descenso del fósforo y potasio ha sido referido que descienden la tolerancia a la glucosa, esto es, disminuyen la capacidad de utilización de la glucosa (74,75). También el aumento de ácidos grasos libres (bien por efecto de la heparina o por el acetato) inhibe la utilización de la glucosa.

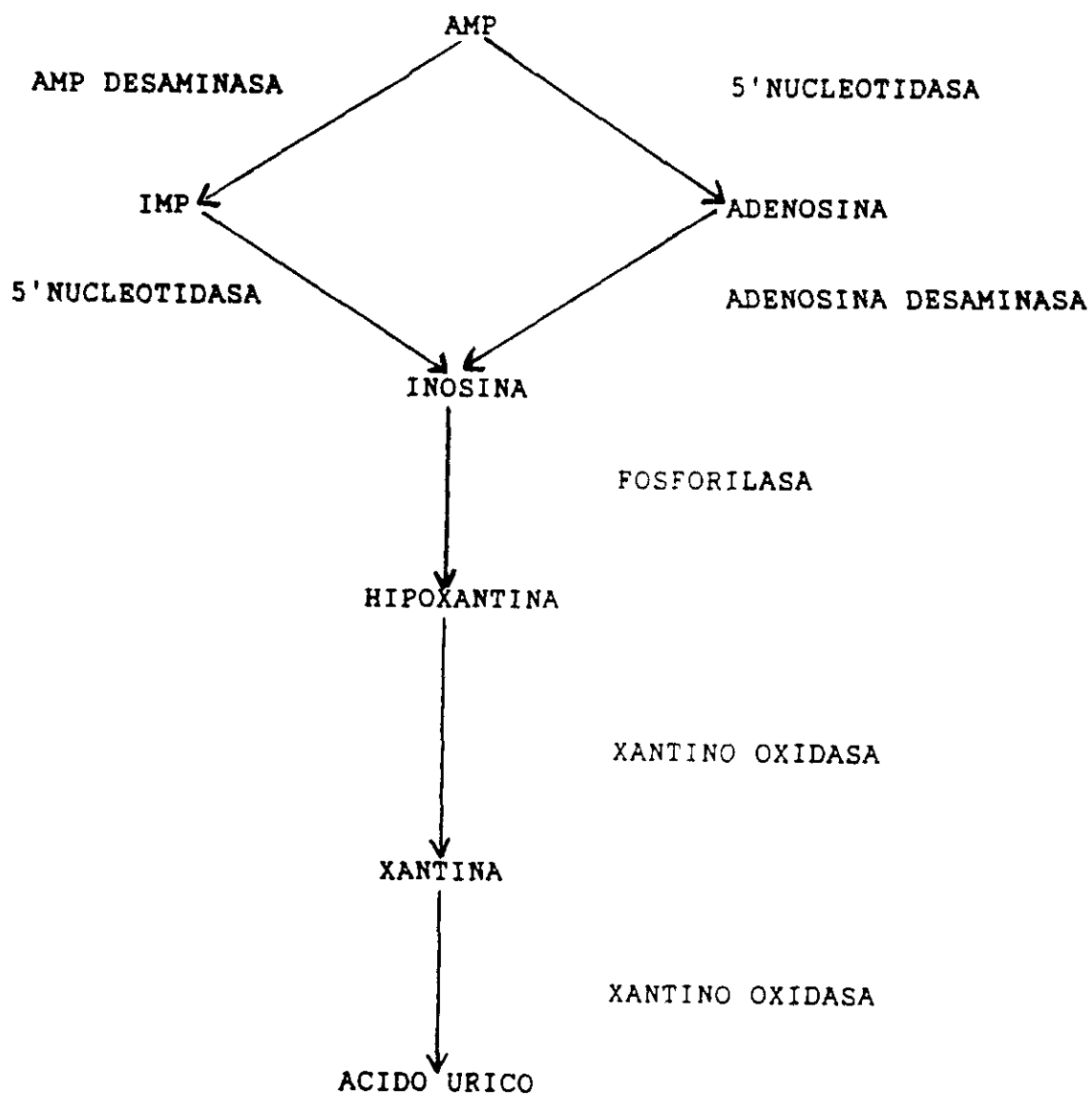


Figura 2. Ruta de degradación del AMP.

1.2.4.3. - Generación de metabolitos intermediarios.

Wathen y cols (29) describen aumento de productos del metabolismo intermediario tales como acetoacetato y beta-hidroxibutirato durante la infusión de acetato y no con la infusión de bicarbonato, lactato o piruvato en perros anestesiados. Estudios con hemodiálisis han puesto de manifiesto también el incremento de ácidos orgánicos plasmáticos derivados del metabolismo del acetato (49,50,55).

1.2.4.4. - Cambios en los niveles tisulares de nucleótidos de adenina.

Como se refleja en la figura 1, el acetato durante su activación a Acetil CoA emplea 1 trifosfato de adenosina (ATP) y produce un monofosfato de adenosina (AMP) y un pirofosfato. Durante el metabolismo del anión se produce una disminución del ATP y un incremento del AMP tisulares (14,76). Esto tiene consecuencias funcionales como refieren Daugirdas y cols (77), que encuentran que la conversión del ATP en AMP como consecuencia de la metabolización del acetato, tiene "in vitro" un efecto relajante del músculo liso vascular.

Como puede observarse en la figura 2, el AMP es un sustrato de las enzimas AMP-deaminasa y 5-nucleotidasa que lo transforman en IMP y adenosina respectivamente. Se ha demostrado que la infusión de acetato en perros aumenta el contenido miocárdico de adenosina (14). Similar efecto ha sido descrito en estudios "in vitro", donde se observa un aumento tisular de adenosina tras la exposición al acetato (78). La adenosina ha demostrado poseer un potente efecto vasodilatador (14, 78-80). Mediante estudios "in vitro" se ha comprobado por otra parte que la

adenosina tiene un efecto depresor sobre la contractilidad miocárdica (81,82).

La degradación de la adenosina y del IMP conduce a la formación de iosina, hipoxantina, xantina y ácido úrico (figura 2). Durante la hemodiálisis con acetato se ha referido un aumento de los niveles plasmáticos de hipoxantina y de xantina (83).

1.3.- METABOLISMO DEL LACTATO.

El lactato en su forma racémica (DL-lactato) fué propuesto por primera vez como alcalinizante en soluciones para administración intravenosa por Hartmann y Senn en 1932 (6), y todavía se utiliza en soluciones para fluidoterapia intravenosa en algunas entidades clínicas (32).

El DL-lactato ha sido y continúa siendo en la actualidad la principal fuente de bases en algunas técnicas dialíticas como son la diálisis peritoneal (30-32) y la hemofiltración (32,33).

1.3.1. Ruta general de metabolización del lactato.

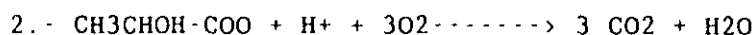
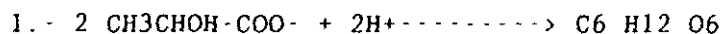
En el organismo normal, el lactato en su forma levógira (L-lactato) es el principal anión presente en el sangre. Su concentración plasmática refleja el equilibrio entre su producción endógena y su metabolización (84). Se ha estimado que la producción diaria de L-lactato en el hombre es de 0.75-0.80 mmol/kg/h, que proviene principalmente del músculo esquelético, cerebro, hematíes y piel (84).

En condiciones normales el L-lactato tiene en el organismo diferentes funciones como son (84):

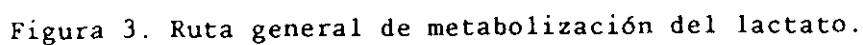
- 1) Afecta la glucólisis anaerobia por oxidación del NADPH.
- 2) Estimula el transporte de aniones orgánicos y cationes a través de la membrana celular.
- 3) Representa el principal metabolito de algunos órganos tales como corazón y riñón.

En humanos la concentración plasmática de L-lactato en circunstancias normales es de 0.5-1 mmol/l. Esta concentración es notablemente mayor en algunas circunstancias fisiológicas en las que su producción aumenta, como es el caso del ejercicio físico intenso, donde los niveles plasmáticos pueden llegar a 8 mmol/l (85). El D-lactato no es un anión que esté fisiológicamente presente en el organismo (32).

Como puede verse en la figura 3, el lactato es convertido en su metabolización inicialmente en piruvato. Después puede ser transformado en Acetil CoA (decarboxilación) u oxalacético (carboxilación) (84). El acetil CoA posteriormente entra en el ciclo de Krebs para ser oxidado o bien se transforma en ácidos grasos y cuerpos cetónicos. Una parte del oxalacético entra también en el ciclo de Krebs, mientras que otra continúa la vía de la gluconeogénesis. El lactato en su metabolización capta un H^+ (y por tanto genera un HCO_3^-) en cantidades equimolares, según las siguientes reacciones:



La expresión 1 representa el proceso de gluconeogénesis y la 2 representa la completa oxidación del lactato.



1.3.2 Tejidos en los que se metaboliza el lactato.

La gluconeogénesis es la vía principal de metabolización del lactato y por tanto los órganos con capacidad para realizarla (hígado y riñón) son los máximos responsables de su transformación. El hígado a su vez, es cuantitativamente el órgano más importante de tal manera que, en circunstancias normales, el 53 % de la producción endógena del anión tiene una transformación hepática (84). El músculo esquelético tiene menor importancia ya que aquí la metabolización del lactato se realiza por vías oxidativas (84).

1.3.3 Tasa de metabolización del lactato.

La transformación del lactato se realiza a una tasa inferior a la del acetato, como lo ponen de manifiesto Wathen y cols (29) al infundir acetato y DL-lactato en perros anestesiados. Davenport y cols (86,87) estiman que la tasa de metabolización del lactato en pacientes con insuficiencia renal crónica estables, no hepatópatas, sometidos a hemofiltración está en torno a los 200 mmol/h. Los autores se basan en que los niveles plasmáticos de L-lactato permanecieron estables durante el procedimiento y calcularon que el aporte de DL-lactato fué de 190-220 mmol/h.

La transformación de la forma levógira y dextrógira se realiza a la misma tasa, dado que se ha comprobado que durante la hemodiálisis con DL-lactato los niveles plasmáticos de ambos fueron similares (34).

1.3.4. Factores que influyen en la tasa de metabolización del lactato.

En algunas circunstancias los niveles plasmáticos de L-lactato de producción endógena están aumentados. Esto ocurre cuando hay una

superproducción secundaria a hipoxia tras fallo circulatorio, respiratorio o hematológico; también cuando la producción de L-lactato no es correctamente metabolizada como sucede en los casos de reducción de la perfusión hepática y/o en los casos de insuficiencia hepática de cualquier etiología (84,88).

Davenport y cols (87) comprueban que durante la hemofiltración con L-lactato se produjeron hiperlactatemias y acidosis metabólica en pacientes con fracaso hepato-renal agudo. En otro estudio también con hemofiltración, comprueban hiperlactatemia y acidosis en pacientes con fracaso renal agudo y transtorno hemodinámico, y no en pacientes estables con insuficiencia renal crónica (86). Se deduce de estas observaciones que la carga de lactato durante las terapéuticas con diálisis, es peor metabolizada cuando se realiza en pacientes con compromiso hemodinámico o con afectación de la función hepática.

1.4.- BALANCE ACIDO-BASE DURANTE LA HEMODIALISIS.

Durante la hemodiálisis con acetato el HCO_3^- plasmático difunde al líquido de diálisis y el acetato es transferido a la sangre. La transferencia de HCO_3^- al dializado y de acetato a la sangre dependen de la dialisancia de los mismos y del gradiente de concentración a través de la membrana. Así, la transferencia de masas viene expresada por (1):

Transferencia de masas= dialisancia x Δ gradiente de concentración.

La dialisancia de una sustancia está determinada por su tamaño, las características de la membrana, la tasa de ultrafiltración, el flujo de la sangre y el flujo del líquido de diálisis (49-51). La dialisancia del HCO_3^- es similar a la de la urea siendo la del acetato ligeramente

menor (9,49,50,53,89). Esto es así porque el tamaño del acetato (5.1 Å) es ligeramente mayor que el del HCO_3^- (4.7 Å) (9). Por tanto el balance de bases durante la hemodiálisis con acetato va a depender fundamentalmente del gradiente de concentración del HCO_3^- y del acetato a ambos lados de la membrana (1).

La concentración plasmática de HCO_3^- no es algo que podamos predeterminar con exactitud; en el paciente urémico crónico dependerá de la tasa de generación endógena de ácido y la ganancia de álcali durante la hemodiálisis (1). Los valores prediálisis de HCO_3^- en el paciente con insuficiencia renal crónica habitualmente oscilan entre los 16 y los 22 mmol/l (1,49,50,57,58). Las pérdidas de HCO_3^- vendrán por tanto dadas por el gradiente que establece esta concentración plasmática, dado que en el líquido de diálisis con acetato el HCO_3^- es inexistente.

El balance neto de bases durante la hemodiálisis, esto es, la diferencia entre las entradas de acetato y las pérdidas de HCO_3^- y de aniones orgánicos, dependerá finalmente de la concentración de acetato en el líquido dializante (50,60). Mion y cols (9) en su primera descripción de la hemodiálisis con acetato estimaron tras varios ensayos, que la concentración idónea de acetato en el líquido de diálisis era de 35-40 mmol/l. Esta concentración es la que ha sido utilizada desde entonces de forma general en diálisis consideradas de características estandar o convencionales, en las que se emplea una membrana con menos de 1.5 m² de superficie, flujo del dializado entre 400 y 500 ml/min y flujo de sangre entre 200 y 300 ml/min (42,49,50, 52-54). Como se ha comentado anteriormente, el acetato transferido se metaboliza en humanos adultos a una tasa máxima de 3.5-4 mmol/kg/h, y en

hemodiálisis de estas características las pérdidas de HCO_3^- son similares o ligeramente inferiores a la T_{max} del acetato (50,60). Así, durante la hemodiálisis convencional con acetato, este asciende en plasma hasta alcanzar una meseta de estabilización desde la segunda o la tercera hora de la hemodiálisis y finalizada esta, los niveles plasmáticos descienden rápidamente (42, 48-50, 52-54, 60). El HCO_3^- plasmático tiende a descender durante la primera 1/2- 1 hora de la hemodiálisis y a partir de aquí se recupera hasta valores basales o asciende ligeramente. Finalizada la diálisis el HCO_3^- plasmático sube rápidamente como consecuencia de la metabolización del acetato circulante. Se ha referido que el aumento del HCO_3^- post hemodiálisis es directamente proporcional a la concentración de acetato plasmático al final de la misma (50). El descenso del HCO_3^- plasmático durante las fases iniciales de la hemodiálisis no suele ir unido al descenso del pH, ya que las pérdidas de HCO_3^- se acompañan de pérdidas de CO_2 por el dializado (71,89,90).

En las diálisis llamadas de alta eficacia el acetato plasmático no alcanza una meseta de estabilización sino que continúa aumentando a medida que avanza la sesión (49,53). En este tipo de hemodiálisis, las pérdidas de HCO_3^- son superiores al T_{max} del acetato y el HCO_3^- plasmático desciende progresivamente. Una vez finalizada la hemodiálisis el HCO_3^- plasmático aumentará rápidamente siendo el balance neto de álcali similar a la hemodiálisis de eficacia convencional (49). En las diálisis de alta eficacia la disminución de la concentración de acetato en el líquido de diálisis, lleva a la lógica disminución de los niveles plasmáticos del anión, pero no mejora el comportamiento del HCO_3^- dado que el T_{max} del acetato será también menor que las pérdidas de HCO_3^- ;

además el balance neto de álcali será menor que con concentraciones mayores de acetato en el dializado.

Novello y cols (10) llamaron "intolerantes al acetato" a algunos pacientes que presentaban durante la hemodiálisis hiperacetatemia, disminución del HCO_3^- plasmático e hipotensión sintomática. Se ha referido que aproximadamente el 10 % de los pacientes con hemodiálisis convencional con acetato tendrían un comportamiento similar a los pacientes descritos por Novello y cols (58). El mecanismo de esta situación sería que durante la hemodiálisis, la tasa de metabolización del acetato es menor que las pérdidas de HCO_3^- por unidad de tiempo, lo que lleva a la hiperacetatemia y al descenso del HCO_3^- plasmático intradiálisis. El porcentaje de "intolerantes al acetato" aumenta notablemente con las diálisis de alta eficacia (19). Parece obvio que los pacientes "intolerantes al acetato" deben dializarse con bicarbonato (58). Así mismo, para la mayoría de los autores este último buffer es de obligado empleo en todas las diálisis de alta eficacia (19,25).

Se han estudiado otros buffers alternativos al acetato y al bicarbonato en diálisis de alta eficacia (35,36) y en pacientes "intolerantes al acetato" con hemodiálisis convencional (37). Dalal y cols (36) comparan en pacientes renales crónicos, estables y seleccionados (sólo varones, peso medio de 70 kg) diálisis de alta eficacia con acetato versus bicarbonato versus L-lactato, este último a altas concentraciones en el dializado (46 mmol/l). Al final de la sesión los niveles más bajos de HCO_3^- en sangre correspondían a las diálisis con L-lactato, sin embargo, pasada una hora el HCO_3^- era similar con los tres tipos de buffer. Los autores no refieren las concentraciones de acetato plasmático. Durante las hemodiálisis con L-lactato se alcanzó

hiperlactatemia en algunos pacientes (media a las 3 horas 8 mmol/l). Torrente y cols (37) comprueban en 14 pacientes clasificados como "intolerantes al acetato", que la hemodiálisis con una mezcla de acetato y DL-lactato al 50 %, evitó la hiperacetatemia y el descenso del HCO_3^- plasmático que los pacientes presentaban cuando se dializaron con acetato como buffer único. Al emplear bajas concentraciones de lactato en el dializado, las cifras de L-lactato plasmático en ningún caso excedieron los límites superiores de la normalidad (media 3.5 mmol/l).

1.5. COMPORTAMIENTO HEMODINAMICO EN HEMODIALISIS. INFLUENCIA DEL BUFFER

Los episodios de hipotensión son la causa más frecuente de morbilidad durante la sesión de hemodiálisis (20). Se ha estimado que la incidencia de hipotensión supone entre un 15 y un 30 % de las sesiones en pacientes en programa regular de hemodiálisis (20,21,24,91). Como se comenta a continuación, son numerosos los factores descritos que pueden influir sobre el comportamiento hemodinámico durante la sesión de hemodiálisis; entre ellos, el buffer es quizás el que ha suscitado más interés y también controversia a lo largo de la historia del procedimiento (15, 20-22, 24,92).

Entre los factores implicados en la hemodinámica durante la hemodiálisis, unos dependen del enfermo y otros de múltiples variantes de la técnica. Entre los primeros se encuentran la enfermedad de base (15, 20-22, 24,92), la existencia de cardiopatía (93-103), de enfermedad vascular periférica (92), de neuropatía autonómica (104-106), la anemia (15,107) y la administración de medicamentos que interfieren con la respuesta cardiovascular (20,92). La ganancia de peso interdiálisis condiciona la tasa de ultrafiltración necesaria durante el procedimiento

y esto es uno de los principales factores que modulan la respuesta cardiovascular (107-117).

Entre los factores técnicos, uno de las más relevantes es la concentración de sodio en el líquido de diálisis. Se ha referido que los sodios más altos se asocian a menor frecuencia de hipotensiones (118-125). Si la concentración de sodio en el líquido de diálisis es superior a la plasmática, la osmolalidad del plasma se preserva mejor que cuando el sodio del dializado es inferior al de la sangre; así, con sodios más altos se consigue una mayor velocidad de llenado vascular durante la hemodiálisis con ultrafiltración, lo que hace que la extracción de líquido se tolere mejor (116,121,122, 126-132). Las diálisis hipertónicas tienen el inconveniente de provocar sed, con la consiguiente tendencia a la ganancia de peso interdiálisis y al desarrollo de hipertensión arterial (24), aunque esta tendencia hipertensiva no ha sido confirmada en varios trabajos (121,127).

El resto de la composición iónica del dializado puede influir también sobre la hemodinámica durante el procedimiento dialítico como son las concentraciones de calcio y de potasio (100,133-136).

La temperatura del líquido dializante es otro factor que influye sobre la hemodinámica durante el procedimiento. La mayoría (137-144), aunque no todos los autores (145), refieren que un ligero descenso de la temperatura del dializado (35 a 36 grados C) se asocia a menor incidencia de hipotensión. La acción de la temperatura sobre la hemodinámica en hemodiálisis ha sido investigada también en animales mediante técnicas invasivas (146-148). Daugirdas y cols (146) encuentran que durante la ultrafiltración en perros, el descenso de la temperatura

se asoció a aumento de las resistencias vasculares periféricas. Orofino y cols (147) también en perros, comprueban que el descenso de la temperatura durante la recirculación con dializador intercalado, provoca incremento de las resistencias vasculares periféricas. Sin embargo, en otro estudio en el que se realizaba ultrafiltración a distintas temperaturas, no comprobaron cambios de las resistencias vasculares, y la contractilidad miocárdica era peor con temperatura baja (148).

La bioincompatibilidad de la membrana ha sido considerado otro de los factores que pueden influir en la hemodinámica durante la sesión de hemodiálisis (92,149). Otros autores no encuentran, sin embargo, diferencias en el número de hipotensiones cuando comparan membranas con distinto grado de biocompatibilidad (124,125).

Como anteriormente se ha comentado, hace mas de 16 años que Novello y cols (10) describieron la aparición en algunos pacientes, de hipotensión sintomática asociada al empleo del acetato en el líquido de diálisis. Casi simultáneamente otros autores encontraban menor incidencia de hipotensión cuando dializaban con bicarbonato en lugar de acetato (11). Estudios clínicos (117, 150-153), en animales (14,154,155) e "in vitro" (77) han demostrado que el acetato posee una acción vasodilatadora. Sin embargo, su influencia sobre la contractilidad miocárdica es continuo motivo de controversia. Estudios "in vitro" han indicado que el acetato ya a concentraciones bajas (4 mmol/l) posee un efecto depresor sobre la contractilidad del miocardio (156). No obstante, el comportamiento cardiaco durante la hemodiálisis con acetato es variable. Así, al revisar la literatura nos encontramos que durante la hemodiálisis con acetato en humanos, el gasto cardiaco y la contractilidad miocárdica varía de unos estudios a otros, que se pueden

resumir como sigue:

- 1.- No variación del gasto cardiaco (157,158)
- 2.- Disminución del gasto cardiaco como consecuencia de la disminución de la presión de llenado ventricular izquierdo, secundaria a su vez a venodilatación inducida por el acetato (159-161).
- 3.- Disminución del gasto cardiaco por disminución de la contractilidad miocárdica (153, 162-166).
- 4.- Aumento del gasto cardiaco como respuesta a la vasodilatación periférica inducida por el buffer (151,152,154, 167-169) o incluso un efecto inotrópico positivo (134).

Estudios en animales mediante infusiones y hemodiálisis con acetato, arrojan también resultados discrepantes. Así, mientras que algunos autores encuentran aumento del gasto cardiaco como mecanismo compensador del efecto vasodilatador (14,154,155,170), otros refieren efecto miocardiodepresor (13,171,172).

A pesar de estas discrepancias acerca de la acción del acetato sobre el comportamiento cardiaco, la hemodiálisis con bicarbonato tendría ventajas al eludir el efecto vasodilatador del acetato. En este sentido, algunos autores han referido durante la hemodiálisis convencional, mejor tolerancia hemodinámica al dializar con bicarbonato frente al acetato (150, 173-180), si bien, estos datos no han sido confirmados por otros (12,122,158, 181-183). Sin embargo, para la mayoría de los autores, parece claro que la hemodiálisis con bicarbonato es mejor tolerada hemodinámicamente que la de acetato cuando se realizan diálisis de alta eficacia (15, 19-22,24,25).

Estudios con hemodiálisis de alta eficacia en pacientes insuficientes renales crónicos, estables y seleccionados (sólo varones), en los que se comparaba el empleo de acetato, L-lactato y bicarbonato, han indicado que no había diferencias en la tolerancia hemodinámica ni otros síntomas entre el L-lactato y el bicarbonato, y que ambos eran mejor tolerados que el acetato (35,36).

1.5.- HIPOXEMIA DURANTE LA HEMODIALISIS. INFLUENCIA DEL BUFFER.

La disminución de la presión arterial de oxígeno (PaO_2) ocurre frecuentemente durante la sesión de hemodiálisis (16,17, 184-233). Este descenso habitualmente es leve, y supone entre un 5 y un 20 % del valor basal, aunque se han descrito descensos de hasta el 35 % (190,202,203). La disminución de la PaO_2 habitualmente es bien tolerada, pero puede tener una significación clínica importante en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente (193,204,205).

La biocompatibilidad de la membrana y el buffer empleado son los dos factores principales que condicionan la hipoxemia de la hemodiálisis, si bien, los mecanismos patogénicos no están suficientemente aclarados y existen al respecto algunas discrepancias en la literatura. Los principales mecanismos referidos se pueden resumir como sigue:

1.- La bioincompatibilidad de la membrana condiciona hipoxemia por alteraciones en la ventilación-perfusión debido a la activación del complemento y secuestro leucocitario en el capilar pulmonar (leucostasis pulmonar) (202, 206-211).

2.- La bioincompatibilidad de la membrana condiciona hipoxemia por alteraciones en la ventilación-perfusión, debido a cambios en la

hemodinámica pulmonar, independientemente de la leucostasis pulmonar (212-214).

3.- Hipoxemia por aumento en la saturación de O₂ por la hemoglobina debido a la corrección de la acidosis (efecto Bohr), mecanismo que sería más notable en las diálisis con bicarbonato (215).

4.- Hipoxemia por hipoventilación secundaria al rápido efecto alcalinizante de la hemodiálisis, lo que también sería más destacado con el bicarbonato (216).

5.- Hipoventilación secundaria a alteraciones del cociente respiratorio debido a pérdidas de CO₂ en el dializado, cuando se emplea acetato (16,202,203, 217-227).

6.- Hipoventilación secundaria a la alteración del cociente respiratorio debido a la disminución de la producción de CO₂ (228-231) y/o al aumento del consumo de oxígeno (231-232) como consecuencia del metabolismo del acetato.

7. Hipoxemia por efecto del acetato sobre la función cardiaca (233).

1.6. EFECTOS DE LA HEMODIALISIS AL OTRO LADO DE LA BARRERA HEMATO-ENCEFALICA.

El llamado Síndrome de desequilibrio de diálisis consiste en un trastorno neurológico agudo inducido por la hemodiálisis y que provoca cefalea, náuseas, fasciculaciones, mioclonias y en fases severas convulsiones y coma (234-237), acompañados de alteraciones electroencefalográficas (237,238). Este síndrome aparece en hemodiálisis

rápidas de pacientes severamente urémicos con fracaso renal agudo o con insuficiencia renal crónica, cuando son dializados por primera vez.

Durante la hemodiálisis de alta eficacia la disminución brusca de la concentración de la urea plasmática, no va acompañada por el descenso a la misma velocidad de la urea en el líquido cerebroespinal (236,239,240), lo que provoca un gradiente de osmolalidad con paso de agua desde la sangre hacia el otro lado de la barrera hematoencefálica, con el consiguiente aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo (240-241). Estas observaciones hicieron pensar que durante la hemodiálisis rápida podría ocurrir un fenómeno superponible con paso de agua al cerebro causando edema cerebral (235,237). Se ha postulado también que bajas concentraciones de sodio en el dializado, podrían ser responsables del Síndrome de desequilibrio ya que la hiponatremia aguda produce un cuadro similar (242). Arieff y cols (243-245) postulan que el síndrome de desequilibrio no es producido por el gradiente de urea entre el plasma y el otro lado de la barrera hematoencefálica durante la hemodiálisis rápida, ni por alteraciones electrolíticas, sino por la generación de los llamados "osmoles idiógenos" intracerebrales que aparecerían sólo en las hemodiálisis de alta eficacia. Varios años después, Winney y cols (246) describen en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis periódicas, aumento del contenido de agua cerebral determinado por resonancia magnética, tras la hemodiálisis de eficacia convencional, lo que les lleva a pensar que algunos de los síntomas no explicados que aparecen durante la diálisis estandar, pueden ser debidos a grados menores de Síndrome de desequilibrio. Más recientemente Davenport y cols (247) indican que la biocompatibilidad de la membrana puede influir sobre la presión del

líquido cefalorraquídeo, al comprobar durante la hemofiltración en pacientes con fracaso renal agudo, mayor aumento de la presión en este líquido con una membrana bioincompatible (poliamida) en relación a otra biocompatible (poliacrilonitrilo). Los autores (247), teorizan con que la hipoxemia e hipertensión pulmonar inducidos por la membrana bioincompatible podría provocar un fallo cardiaco derecho transitorio, con aumento de la presión en aurícula derecha y vena yugular interna, que dificultaría el drenaje venoso cerebral lo que resultaría en aumento de la presión del líquido cerebroespinal.

Cambios en la presión intracraneal induce transtornos hemodinámicos sistémicos (248). El más frecuentemente visto en la práctica clínica es el aumento reflejo de la tensión arterial tras el aumento de la presión intracraneal. También el transtorno cerebral severo y coma tiene influencia negativa sobre la contractilidad miocárdica (248). Teniendo en cuenta estos datos, se puede sospechar que la aparición del Síndrome de desequilibrio de diálisis pudiera influir en el comportamiento hemodinámico durante el procedimiento.

2. OBJETIVOS.

Los objetivos del trabajo están orientados, por un lado, a estudiar algunos de los aspectos controvertidos de la acción del acetato en hemodiálisis cuando se emplea como buffer único, y por otro, investigar las propiedades del nuevo concentrado mezcla de acetato más lactato al 50 %. Para ello, se comparan ambos tipos de hemodiálisis con el empleo del bicarbonato. Los objetivos son:

1. Estudiar el equilibrio ácido-base intradiálisis, en especial la corrección de la acidosis con el empleo del lactato.

2. Investigar el comportamiento hemodinámico durante la sesión de hemodiálisis, en especial los efectos sobre la contractilidad miocárdica del acetato, bicarbonato y la mezcla acetato más lactato al 50 %.

3. Estudiar parámetros de oxigenación e investigar causas posibles de la hipoxemia de diálisis en relación al buffer utilizado.

4. Estudiar las posibles consecuencias de la hemodiálisis en un modelo experimental, sobre parámetros de oxigenación, bioquímicos y del estado ácido-base al otro lado de la barrera hematoencefálica.

3. MATERIAL Y METODOS.

3.1.- DISEÑO EXPERIMENTAL.

Se estudiaron 24 perros a los que se hizo urémicos mediante ligadura ureteral. Se dividieron en tres grupos de 8 animales y se realizó a cada animal de cada grupo una sesión de hemodiálisis de similares características, excepto el buffer contenido en la solución dializante:

- GRUPO AC.- Se empleó acetato sódico como buffer único.
- GRUPO AC+LA.- Se utilizó una mezcla al 50 % de acetato sódico y lactato sódico, como buffers de la solución dializante.
- GRUPO BC.- En él, el buffer de la solución dializante fué el bicarbonato sódico, junto con una pequeña cantidad de acetato sódico.

Mediante técnicas invasivas se evalúan los datos hemodinámicos. También se determinan otros parámetros bioquímicos, se estudia el comportamiento del equilibrio ácido-base y datos de oxigenación sanguínea, así como variaciones gaseosas y electrolíticas entre la sangre y el otro lado de la barrera hematoencefálica, mediante el estudio del líquido cisternal. Se determina el balance de acetato, HCO_3^- y CO_2 , para lo cual se realiza una recogida anaerobia del líquido de diálisis efluente de la máquina.

3.2. - ANIMALES DE EXPERIMENTACION.

Todos los animales provenían del Servicio de Medicina Y Cirugía Experimental del Hospital Universitario San Carlos de Madrid.

Todos los animales estaban vacunados según la legislación vigente. Así mismo, habían recibido desparasitaciones periódicas tanto internas como externas.

3.2.1.- Criterios de selección.

En todos los animales se había descartado la existencia de hepatopatía en base a la determinación de fosfatasa alcalina (menor de 95 U/l), bilirrubina total (menor de 0.9 mg/dl), y enzimas glutámico oxalacético transaminasa (menor de 45 U/l), glutámico pirúvico transaminasa (menor de 45 U/l) y lactato dehidrogenasa (menor de 165 U/l).

3.2.2.- Características de los animales.

Se trataba de perros mestizos. Se determinó el peso de todos los animales en el momento de la ligadura ureteral.

En el grupo AC había 6 machos y 2 hembras con un peso medio de 24.7 ± 2.28 Kg, con un rango entre 18 y 35 Kg.

En el grupo AC+LA había también 6 machos y 2 hembras con un peso medio de 27.6 ± 1.67 Kg, con un rango entre 20 y 35 Kg.

En el grupo BC había 5 machos y 3 hembras con un peso medio de 24.1 ± 1.39 Kg, con un rango entre 18 y 29 Kg.

Las medias de pesos entre los tres grupos no fueron estadísticamente diferentes.

La superficie corporal de cada perro se calculó con la fórmula (249):

$$SC (m^2) = 0.112 \times \text{Peso en kg}^{0.667}$$

3.3.- PRODUCCION DE INSUFICIENCIA RENAL.

3.3.1.- Características.

Cuarenta y ocho horas antes de la diálisis se realizó ligadura ureteral bilateral bajo anestesia general y ventilación mecánica.

3.3.1.1.- Dieta previa. En las seis horas previas y en las 6 posteriores a la cirugía, se realizó restricción absoluta de agua y comida.

3.3.1.2.- Profilaxis antibiótica. Inmediatamente antes de comenzar la cirugía se administraron por vía intravenosa 3 mg por Kg de peso de gentamicina (Gentamicina Gobens R, Laboratorios Normon S.A., España) y 20 mg de cefazolina sódica (Kurgan R, Laboratorios Normon S.A.).

3.3.1.3.- Anestesia. Se realizó anestesia general reglada que incluyó hipnosis, analgesia y relajación muscular.

Premedicación. Treinta minutos antes de la anestesia se administraron por vía intramuscular 0.5 mg de acepromazina (Combelen R, Laboratorios Bayer España S.A.) y 0.04 mg/kg de atropina (Atropina Palex R, Laboratorios Palex España S.A.).

Inducción. Tras canular una vena de la extremidad anterior del animal, se administraron por vía intravenosa tiopental sódico a dosis

de 10 mg/Kg, (Penthotal sódico R, Laboratorios Abbott España S.A.), bromuro de pancuronio a dosis de 0.07 mg/Kg (Pavulón R, Laboratorios Organon España S.A.) y fentanilo 2 ug/kg (Fentanest R, Laboratorios Syntex España S.A.). A continuación se procedió a la intubación orotraqueal con un tubo endotraqueal Magill con manguito neumático (Rüsch L, West Germany). Tras la intubación el animal fué conectado a un respirador volumétrico Engstrom, modelo E.R. 300 (L.F.B. Medical, AB, Bromna, Sweden).

Mantenimiento. Se utilizó una mezcla gaseosa de oxígeno al 40 % y protóxido al 60 %. El volumen tidal utilizado fue de 12 ml /Kg de peso, y se empleó una frecuencia respiratoria de 14 respiraciones por minuto. La cirugía tenía una duración que oscilaba entre los 20 y los 30 minutos, por lo que no fué necesario administrar más medicación anestésica durante el procedimiento.

3.3.1.4. - Técnica quirúrgica.

La cirugía se realizó previo rasurado y aseptización del campo operatorio con povidona yodada. Se realizó laparotomía suprapúbica e infraumbilical, paramedial derecha en los machos y medial en las hembras, de unos 8 a 12 cm de longitud. La piel y tejido subcutáneo se seccionaron con un bisturí convencional, y se empleó el bisturí eléctrico para cortar planos musculares y peritoneo. Tras la sección de peritoneo y localización de la vejiga, se tracciona esta hasta exteriorizarla (figura 4). Posteriormente se localizan ambos uréteres inmediatamente antes de su entrada en el triángulo vesical. A continuación se realiza doble ligadura de cada uno de los uréteres con Terylene 2/0 (Laboratorios Lorca Marin, Murcia, España) y posteriormente se

seccionan los uréteres entre las dos ligaduras (figura 4). Tras reintroducir la vejiga en la cavidad abdominal, se cierra el peritoneo con sutura continua. El cierre de planos musculares se hizo primero con sutura continua y después con sutura de reinversión de Lambert. A continuación se cierra el tejido celular subcutáneo y por último la piel con puntos en U. Para la sutura de peritoneo, planos musculares y tejido celular subcutáneo, se utilizó hilo de catgut C-20 n-1 (Laboratorios Lorca Marin, Murcia, España). La piel se cerró con Terylene n-1.

3.3.2.- Mantenimiento del animal post-ligadura ureteral.

Los animales se encontraban en parques individuales con una temperatura ambiente de 18-20 grados C, con ciclo de luz 12/12 y humedad relativa 55-65 %. La alimentación se realizó con dieta de mantenimiento para perros (Lética, Madrid, España).

3.4.- PREPARACION DEL EXPERIMENTO.

3.4.1.- Dieta previa y pesaje.

Desde 6 horas antes de la HD se mantuvo a los animales con restricción absoluta de agua y comida.

Momentos antes de la hemodiálisis se determinó de nuevo el peso. En los tres grupos de perros hubo una pérdida de peso ligera pero significativa, respecto al peso previo determinado en el momento de la ligadura ureteral. La disminución de peso fué:

- En el grupo AC de 24.7 ± 2.28 Kg a 24.3 ± 2.31 Kg ($p < 0.05$).
- En el grupo AC+LA de 27.6 ± 1.67 Kg a 27.0 ± 1.77 Kg ($p < 0.05$).
- En el grupo BC de 24.1 ± 1.39 KG a 23.7 ± 1.33 Kg ($p < 0.05$).

3.4.2.- Anestesia.

Al igual que para la realización de la ligadura ureteral se hizo una anestesia reglada con hipnosis, analgesia y relajación muscular. El material empleado, la premedicación y la inducción anestésica fueron los mismos en ambos tiempos. Se utilizó también una mezcla gaseosa de oxígeno al 40 % y protóxido al 60 %, y un volumen tidal de 12 ml/kg. A diferencia de la anestesia empleada para la ligadura ureteral, se ajustó la frecuencia respiratoria para obtener una presión parcial de CO₂ arterial (PaCO₂) en torno a 35 mmHg. Una vez obtenida la PaCO₂ deseada, los parámetros respiratorios se mantuvieron constantes durante todo el estudio. Se evitó la ventilación espontánea mediante la administración intravenosa de bromuro de pancuronio 0.04 mg por kg de peso cada hora. Si se detectaban signos de decurarización mediante la observación del reflejo corneal, se adelantaba la dosis del fármaco.

3.4.3.- Cateterizaciones vasculares.

Tras la inducción anestésica e intubación orotraqueal el animal permanece en la mesa de quirófano como se dibuja en la figura 5. La posición es en decúbito supino con las extremidades inferiores en aducción.

3.4.3.1.- Accesos vasculares para la hemodiálisis.

Las cateterizaciones vasculares para la hemodiálisis se realizaron por disección quirúrgica de la arteria y vena femorales (figura 6). Tanto en arteria como en vena femoral se insertó un cateter de poliuretano de 17 cm de longitud y 1.8 mm de diámetro interno (MW1 21 Catheter, Kendall Med-West, Salt Lake City, Utah, USA). Ambos catéteres

se mantuvieron permeables hasta el comienzo de la hemodiálisis rellenándolos con 1 ml de heparina sódica al 1 %.

3.4.3.2.- Accesos vasculares para la monitorización hemodinámica.

Se canulan por disección quirúrgica los vasos femorales del lado contralateral a los utilizados para la hemodiálisis (Figura 6). Un cateter del mismo tipo que el empleado en la hemodiálisis es colocado en la arteria femoral. Este cateter arterial se conectó a un monitor con registro gráfico Lifescope 6 (Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan), mediante una sonda Lectrocath (Vigon, Laboratoires Pharmaceutiques, Ecouen, France) y un sistema de llaves que llevaba incorporado un regulador de flujo por presión Intraflo II (Abbott Critical Care Systems, North Chicago, Illinois, USA).

A través de vena femoral se insertó un cateter tipo Swan-Ganz de triple luz y dotado de termistor Elecath 73-6067 (Electro-Catheter Corporation, Rahway, USA). Este cateter Swan-Ganz se conectó a su vez al monitor Lifescope 6, a través del sistema de llaves más el regulador de flujo antes descrito para el cateter de la arteria.

Mediante seguimiento gráfico de la curva de presión, se colocaba la punta del cateter Swan-Ganz en arteria pulmonar. El mantenimiento de ambos catéteres se hizo infundiendo suero salino a través del regulador de flujo Intraflo. Este suero salino fisiológico estaba en bolsa plástica que se rodeaba con un manguito de presión. Se le aplicaba una presión superior en al menos 20 mmHg a la tensión arterial sistólica del animal en cada momento. Este sistema proporciona un flujo de sólo 3 ml/hora.

3.4.4.- Líquido cisternal.

El animal estaba colocado como se mostró anteriormente en la figura 5, esto es, el tronco con inclinación en decúbito lateral izquierdo y cabeza flexionada.

Se utilizó una aguja de punción espinal Spinocan de 86 mm de longitud y 22 G de sección (B. Braun Melsungen AG, West Germany). Para la punción se utilizaron como referencia las alas del Atlas y el ligamento cervical. El punto de punción se realiza a nivel del "Funiculus Nuchae". La centesis de la Cisterna Magna se realiza tras atravesar el espacio atlanto-occipital, para lo cual, la aguja debe adoptar una inclinación de aproximadamente 45 grados en sentido craneal (figura 7).

3.5.- CARACTERISTICAS DE LA HEMODIALISIS.

3.5.1.- Material.

3.5.1.1.- Máquina de hemodiálisis.

Se empleó una máquina de HD con módulo de bicarbonato y control volumétrico de ultrafiltración Toray TR-321 (Toray Medical CO, Tokyo, Japan).

3.5.1.2.- Circuito extracorpóreo.

Se emplearon líneas pediátricas Gambro A-368 y V-414 (Gambro Dialysatore GmbH & Co., Hechingen, Germany) con un volumen total de cebado de 49 ml.

3.5.1.3.- Dializador.

Se utilizó un dializador capilar de membrana AN-69 y 0.8 m² de superficie (Filtral 8, Hospal Industrie, Meyzieu, France). El volumen de cebado del dializador es de 35 ml.

3.5.1.4.- Líquido dializante.

La composición del líquido de diálisis fué:

- Grupo acetato: Na 138 mmol/l, K 1.5 mmol/l, Mg 0.75 mmol/l, Ca 1.75 mmol/l, Cl 109.5 mmol/l, glucosa 1 g/l y acetato 35 mmol/l.

- Grupo acetato+lactato: Na 138 mmol/l, K 1.5 mmol/l, Mg 0.75 mmol/l, Ca 1.75 mmol/l, Cl 109.5 mmol/l, glucosa 1 g/l, acetato 17.5 mmol/l y L-lactato 17.5 mmol/l.

- Grupo bicarbonato: Na 139 mmol/l, K 1.5 mmol/l, Mg 0.75 mmol/l, Ca 1.75 mmol/l, Cl 106 mmol/l, glucosa 1.5 g/l, bicarbonato 39 mmol/l y acetato 4 mmol/l.

3.5.1.5.- Anticoagulación.

El circuito extracorpóreo fue purgado con una solución salina isotónica 0.9 % a la que se añadía 5.000 U.I. de heparina sódica. Durante la hemodiálisis se realizó una infusión continua con jeringa automática disponible en el mismo monitor de hemodiálisis a razón de 1.000 U.I. de heparina sódica por hora.

3.5.2.- Técnica de la hemodiálisis.

Se inicia la hemodiálisis conectando la línea arterial al cateter insertado para ese fin en la arteria femoral, según lo descrito antes. Simultaneamente se conecta el cateter de retorno del circuito extracorpóreo, en el cateter insertado en vena femoral del animal. El volumen contenido en el circuito no se desecha para disminuir el efecto de la circulación extracorpórea sobre la volemia del animal.

La máquina de diálisis empleada permite establecer si se desea una extracción por ultrafiltración de agua plasmática. Este control de ultrafiltración fue ajustado a cero ml/min, antes de comenzar la hemodiálisis en todos los experimentos.

El ajuste de la temperatura del líquido dializante se mantuvo en 37.5 grados C en todos los experimentos.

La duración del procedimiento dialítico fué en todos los experimentos de 180 minutos.

El líquido dializante es preparado de forma automática por el monitor de hemodiálisis, diluyendo de forma muy exacta el concentrado comercial con agua y controlando la exactitud de la mezcla mediante un sistema de conductividad. Una vez preparada la mezcla el monitor hace circular el líquido dializante por el dializador a un flujo constante de 500 ml/min.

La sangre del animal conectado al sistema extracorpóreo, como se ha descrito más arriba, circula por el dializador impulsada por una bomba de rodillos a un flujo programable. Para que las diálisis fuesen comparables entre sí, el flujo de sangre se ajustó al peso del animal, siendo de 8 ml/Kg /min.

3.6.- MONITORIZACION HEMODINAMICA.

A) Tiempos de monitorización.-

Todos los parámetros que se reseñarán en el siguiente apartado fueron medidos en todos los experimentos a los mismos intervalos. Estos tiempos de monitorización fueron los minutos 0, 1, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 y 180 de la diálisis.

B) Mediciones.

- A través del cateter intraarterial y en mmHg:

Tensión arterial Sistólica (TAS).

Tensión arterial diastólica (TAD).

- A través del cateter Swan-Ganz y en mmHg:

Presión sistólica en arteria pulmonar (PSAP)

Presión diastólica en arteria pulmonar (PDAP)

Presión venosa central (PVC)

Presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCP)

- Frecuencia cardiaca (FC) a través de la derivación II del electrocardiograma:

- Gasto cardiaco (en l/min) por termodilución , mediante computador de gasto cardiaco Elecath modelo COC 4000 (Electro-Catheter Co., New Jersey, USA). Para ello, se infunden 5 ml de suero glucosado al 5 % (entre 0 y 5 grados C) por la luz proximal del cateter de Swan-Ganz. El valor de gasto cardiaco en cada tiempo se tomó de la media de tres inyecciones consecutivas realizadas a velocidad constante.

C) Cálculos.

En todos los tiempos de la monitorización hemodinámica se calcularon los siguientes parámetros (250):

1. Tensión Arterial Media (TAM) en mmHg

$$TAM = TAD + \frac{TAS - TAD}{3}$$

2. Índice Cardíaco (IC) en l/min/m²

$$IC = \frac{GC}{\text{Superficie Corporal (SC)}}$$

3. Volumen Sistólico (VS) en ml/latido

$$VS = \frac{GC \times 1000}{FC}$$

4. Índice Sistólico (IS) en ml/latido/m²

$$IS = \frac{VS}{SC}$$

5. Índice de Trabajo Sistólico del Ventrículo Izquierdo (ITSVI)

en g x min /m²

$$ITSVI = IS \times TAM \times 0.0136$$

6. Resistencias Vasculares Sistémicas (RVS) en dinas x s x cm⁻⁵

$$RVS = \frac{TAM - PVC}{GC} \times 79.9$$

7. Presión Media de la Arteria Pulmonar (PMAP) en mmHg

$$PMAP = PDAP + \frac{PSAP - PDAP}{3}$$

8. Gradiente Precapilar (GP) en mmHg

$$GP = PDAP - PCP$$

9. Resistencias Vasculares Pulmonares (RVP) en dinas x s x cm⁻⁵

$$RVP = \frac{PMAP - PCP}{GC} \times 79.9$$

10. Cociente

$$IS / PCP$$

11. Cociente

$$ITSVI / PCP$$

12. Se calcularon y representaron gráficamente las curvas de función ventricular (251). Para ello, mediante una ecuación de regresión lineal simple se estableció la relación entre ITSVI y PCP, en cada uno de los tiempos y en cada uno de los grupos. La PCP se toma aquí como expresión de la presión de llenado telediastólico del ventrículo izquierdo.

3.7.- DATOS DE LABORATORIO.

3.7.1.- Análisis hematológico.

Se determinaron hemoglobina (Hb) y hematocrito antes de iniciar la hemodiálisis y a los 180 minutos de esta. Para ello, se extrajo una muestra de 2 ml del cateter arterial, anticoagulada con EDTA dipotásico al inicio y fin de la diálisis. La medición se realizó en un autoanalizador Technicon H-11 System (Technicon Instruments Co, Terrytown, New York, USA)

3.7.2.- Gasometría arterial y de sangre venosa mezclada.

Para las determinaciones gasométricas se empleó un analizador automático de pH y gases Ciba-Corning 278 (Ciba-Corning Diagnostics Corporation, Medfield, USA). Las muestras se recogieron mediante extracción directa de 0.5 ml de sangre en jeringa de plástico heparinizada. Las muestras se colocaron en una bandeja con hielo picado para su transporte y análisis inmediato.

A los 0, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos de la diálisis, se obtuvieron las muestras en la salida de sangre del animal al circuito extracorpóreo (línea arterial) y de la luz distal del cateter de Swan-Ganz.

Se determinó pH, PO₂ y PCO₂. El CO₃H⁻ lo calcula automáticamente el analizador de gases por la ecuación de Henderson-Hasselbalch para un pK de 6.1

3.7.3.- Cálculo de los parámetros de oxigenación.

Se hizo con las siguientes fórmulas (252):

1. Presión alveolar de oxígeno.

$$PAO_2 = [(703 - 47) \times FiO_2] - PaCO_2 \text{ (mmHg)}$$

(703 = presión barométrica media en Madrid)

(47 = tensión de vapor de agua)

(FiO₂ = fracción inspirada de oxígeno, en nuestro caso 0.4)

(PaCO₂ = presión arterial de dióxido de carbono)

2. Diferencia alveoloarterial de la presión de oxígeno.

$$D(A-a)O_2 = PAO_2 - PaO_2 \text{ (mmHg)}$$

3. Contenido total de oxígeno del capilar pulmonar.

$$CcO_2 = (Hb \times 1.39) + (PAO_2 \times 0.0031) \quad (\text{vol } \%)$$

4. Contenido total de oxígeno de la sangre arterial.

$$CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times 1.39) + (PaO_2 \times 0.0031) \quad (\text{vol } \%)$$

(SaO_2 = porcentaje de saturación de oxígeno de Hb en sangre arterial)

5. Contenido total de oxígeno de la sangre venosa mezclada.

$$CvO_2 = (Hb \times SvO_2 \times 1.39) + (PvO_2 \times 0.0031) \quad (\text{vol } \%)$$

(SvO_2 = porcentaje de saturación de oxígeno de Hb en sangre venosa mezclada)

(PvO_2 = presión de oxígeno en sangre venosa mezclada)

6. Diferencia arteriovenosa de contenido de oxígeno.

$$D(a - v)O_2 = CaO_2 - CvO_2 \quad (\text{vol } \%)$$

7. Shunt derecho-izquierdo

$$Q_s / Q_t = (CcO_2 - CaO_2 / CcO_2 - CvO_2) \times 100 \quad (\%)$$

8. Consumo de oxígeno

$$VO_2 = D(a - v)O_2 \times GC / SC \quad (\text{ml } O_2/\text{min}/m^2)$$

9. Aporte hístico de oxígeno

$$DO_2 = CaO_2 \times GC / SC \quad (\text{ml } O_2/\text{min}/m^2)$$

10. Coeficiente de extracción de oxígeno

$$CE = [D(a - v)O_2 / CaO_2] \times 100 \quad (\%)$$

3.7.4.- Determinación de acetato en sangre

3.7.4.1.- Tiempos, obtención y procesamiento de las muestras.

Se hicieron determinaciones de acetato plasmático a los 0, 60, 120 y 180 minutos de la hemodiálisis. Se extrajeron 2 ml de sangre obtenida de la línea arterial de la hemodiálisis. La sangre se vierte en tubo de ensayo provisto de fluoruro sódico sólido como anticoagulante. Tras un intervalo de 5-7 minutos se centrifuga a 4 grados C y 3000 revoluciones por minuto durante 5 minutos en centrifuga Omnifuge 2.RS (Heraeus Sepatech GmbH, West Germany). Acto seguido se separa el plasma y si inmediatamente no se procede a la preparación de la muestra, se conserva en congelador a -20 grados C hasta un máximo de 24 horas.

3.7.4.2.- Método.

Se empleó el método de dosificación cromatográfica de ácidos carboxílicos de cadena corta (253).

3.7.4.3.- Reactivos e instrumental.

Se utilizó ácido butírico (Sigma-Aldrich Química S.A. Madrid, España): solución madre 20 μ l/25 ml H₂O; solución estandar interno (Sti) 2.5 ml de la solución madre en 10 ml de H₂O (27,185 mmol/l). Los demás reactivos empleados son de la firma Merck (E. Merck, Darmstadt, Germany).

Se empleó un cromatógrafo de Gases Perkin-Elmer 990 (Perkin Elmer Corporation, Norwalk, Connecticut, USA) equipado con detector de ionización de llama y columna de vidrio (2 m x 2.2 mm de diámetro interior). La fase estacionaria se hizo con adípato de neopentil-glicol

al 17 % más ácido ortofosfórico al 3 % sobre Gas-Chrom Q 80/100 mallas. Se utilizó un registrador Hitachi 56 de 2.5 mV (Hitachi Medical CO, Tokyo, Japan). Las condiciones operatorias fueron : Gas portador N₂ (40 ml/min), temperatura de columna 105 grados C y 200 grados C para bloque de inyección y manifold.

3.7.4.4.- Técnica analítica.

Se toman 500 ul de plasma a los que se adicionan 50 ul de solución Sti y 40 ul de HClO₄ al 36 %; se agitan vigorosamente y se centrifugan. A 250 ul del líquido sobrenadante se agregan 10 ul de KOH 10N y después de agitar y comprobar el pH (10.5-12) se somete a nueva centrifugación. Se trasvasan 100 ul, que se acidifican con 10 ul de H₃PO₄ al 85 % (el pH debe quedar de 0.5 a 1) y se mantienen las muestras en tubos bien cerrados a temperatura ambiente, si el análisis cromatográfico se realiza en el mismo día, o en nevera si se demora el análisis al día siguiente.

Antes de inyectar las muestras en el cromatógrafo se realizan unas 3 inyecciones de 1 ul de H₃PO₄ al 10 %, en las condiciones operatorias descritas, hasta obtener una buena línea base libre de picos; una vez conseguida se procede a analizar las muestras correspondientes inyectando 1 ul de ácido ortofosfórico al 10 % para comprobar la reabsorción total de los ácidos carboxílicos de cadena corta.

3.7.4.5.- Cálculo.

Teniendo en cuenta la concentración en la muestra del Sti adicionado (27,185/11 mmol/l), así como la dilución verificada en la propia muestra y el factor de respuesta (fr) de cada ácido frente al Sti, la

concentración en el plasma, expresada en mmol/l, vendrá dada por:

$$\frac{\text{Area del pico cromatográfico del ácido}}{\text{Area del pico cromatográfico del Sti}} \times \frac{27.185}{11} \times 1.1 \times \text{fr}$$

3.7.5.- Determinación de L-Lactato en sangre.

3.7.5.1.- Tiempos, obtención y procesamiento de las muestras.

Se hicieron determinaciones de L-Lactato plasmático a los 0, 60, 120 y 180 minutos de la hemodiálisis. Se extraen 2 ml de sangre de la línea arterial y se mezclan con 80 ul de Fluoruro/EDTA. A continuación, se centrifuga a 3000 revoluciones por minuto y se separa el plasma sobrenadante. Se conserva en nevera a -20 grados C y se analiza antes de 6 días.

3.7.5.2.- Método.

Se utilizó un test enzimático comercial Monotest Lactato (Boehringer Mannheim GmbH Diagnóstica, Mannheim, Germany), según el método modificado de F. Noil (254).

3.7.5.3.- Reactivos e instrumental.

Los reactivos incluidos en el test enzimático fueron : Coenzima NAD, Carbamato, L-Glutamato, enzimas LDH y GPT, y sulfato de amonio. Para el control de calidad se utilizó el estandar Precinorm S suministrado por la misma firma comercial.

Se empleó un fotómetro Hitachi 4020 (Hitachi Medical CO, Tokyo, Japan).

3.7.6.- Otros parámetros bioquímicos plasmáticos.

3.7.6.1.- Determinaciones y tiempos.

Se hicieron determinaciones de BUN y creatinina inmediatamente antes de la ligadura ureteral , a los 0 y 180 minutos de la hemodiálisis. A los 0 y 180 minutos de la sesión se determinaron también osmolalidad, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y glucosa.

3.7.6.2.- Instrumental.

La osmolalidad fue determinada con un osmómetro Microosmometer 3MO (Advanced Instruments Inc. Massachussetts, USA). El sodio y el potasio se midieron mediante un analizador Ciba-Corning 614 (Ciba-Corning Diagnostics Corporation, Medfield, USA). El calcio, fósforo, creatinina BUN y glucosa mediante analizador Ciba-Corning 550 Express (Ciba-Corning Diagnostics Corporation, Medfield, USA).

3.7.6.3.- Preparación de las muestras.

De una vena periférica se obtuvo 2 ml de sangre en el momento de la ligadura ureteral. La misma cantidad se obtuvo de la línea arterial de la hemodiálisis el día del experimento. Las muestras de sangre se vertían en tubos de vidrio con heparina de litio, centrifugándose a continuación. El plasma sobrenadante se decanta y almacena a -20 grados C para su procesamiento en el plazo máximo de 1 mes.

3.7.7.- Cálculo de eficacia de la depuración en diálisis.

Se determinó la eficacia de la diálisis (KT/V) según la fórmula (255):

$$KT/V = \ln \frac{\text{BUN minuto 0}}{\text{BUN minuto 180}}$$

3.7.8.- Análisis del líquido cisternal.

3.7.8.1.- Determinaciones y tiempos.

Se realizaron determinaciones de pH, pCO₂, HCO₃⁻ y pO₂ a los 0, 15, 30, 60, 120 y 180 minutos de la hemodiálisis. A los 0, y 180 minutos se determinaron L-lactato, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, creatinina, BUN, glucosa y osmolalidad.

3.7.8.2.- Obtención y procesamiento de las muestras.

Para la obtención de las muestras se retiraba el fiador de la aguja Spinocan insertada en la Cisterna Magna y se desechaba la primera gota obtenida. A los 0 y 180 minutos de la hemodiálisis se extraían 0.5 ml de líquido cisternal con una jeringa de plástico y en condiciones anaerobias se depositaba en una bandeja con hielo para su procesamiento inmediato. Los primeros 150 ul se vertían en un tubo plástico para su almacenamiento y posterior determinación de L-lactato. A continuación se realizaba el análisis gasométrico mediante el gasómetro antes referido; para ello, se empleaban 100 ul. La muestra restante se almacenaba para la determinación del resto de los parámetros bioquímicos según método ya comentado. A los 15, 30, 60 y 120 minutos se extraían por el mismo procedimiento 150 ul para determinaciones gasométricas.

3.8.- BALANCE DE MASAS.

Se diseñó un procedimiento que permitiera calcular el balance de masas ocurrido durante la diálisis. Se consideró de particular interés

el balance de masas de CO_2 y de HCO_3^- así como el del buffer acetato.

3.8.1.- Procedimiento de recogida de muestras.

El líquido de diálisis efluente durante la hemodiálisis se recogió en su totalidad en un tanque de 200 litros. Este tanque disponía de calibración del volumen (V) de llenado mediante una escala situada en un vaso comunicante. Para mantener el líquido de diálisis efluente recogido en condiciones anaerobias se añadieron al tanque 200 ml de parafina líquida antes de iniciar la diálisis. En el minuto 180 de la diálisis se midió el volumen total recogido para el cálculo del balance de masas.

A los 60, 120 y 180 minutos del procedimiento se recogieron de forma anaerobia 2 ml de líquido de diálisis para gasometría, en la zona del circuito de líquido situada inmediatamente antes de la entrada en el dializador. De igual forma se obtuvieron otros 2 ml para la determinación de acetato.

En el final de la diálisis (minuto 180) se recogen de igual forma tres muestras de 2 ml de líquido del dializado para gasometría y 2 ml para acetato en tres sitios distintos del tanque: uno en el centro y al fondo del tanque, otro en el centro y a 30 cm del fondo y por último otro en el centro a 30 cm de la superficie del líquido recogido.

3.8.2 Cálculos del balance de masas.

Se calculó como valor del parámetro analizado en el líquido de diálisis antes de pasar por el dializador (pre), a la media de las 3 muestras recogidas a los 60, 120 y 180 minutos de la hemodiálisis. Como valor postdializador (post), se consideró a la media de los valores de las tres muestras obtenidas del tanque al minuto 180.

3.8.2.1.- Balance de acetato.

Se calculó según las siguientes fórmulas:

1. Aporte total (en mmol)

$$(\text{Acetato pre} - \text{Acetato post}) \times V$$

donde V es el volumen total recogido en 180 minutos.

2. Aporte por hora (en mmol/h)

$$\text{Aporte total} / 3$$

3. Aporte por Kg y hora (en mmol/Kg/h)

$$\text{Aporte-hora} / \text{Peso}$$

3.8.2.2.- Balance de HCO_3^- .

A).- Grupos acetato y acetato+lactato:

Se comprobó como en las muestras predializador el valor de HCO_3^- fué siempre 0. Los cálculos fueron:

1. Pérdida total de HCO_3^- (en mmol)

$$\text{HCO}_3^- \text{ post} \times V$$

2. Pérdida de HCO_3^- por hora (en mmol/h)

$$\text{Pérdida total} / 3$$

3. Pérdida de HCO_3^- por Kg y hora (en mmol/Kg/h)

$$\text{Pérdida-hora} / \text{Peso}$$

B).- Grupo Bicarbonato:

1. Aporte total de HCO_3^- (en mmol)

$$(\text{HCO}_3^- \text{ pre} - \text{HCO}_3^- \text{ post}) \times V$$

2. Aporte de HCO_3^- por hora (en mmol//h)

Aporte total / 3

3. Aporte de HCO_3^- por Kg y hora (en mmol/Kg/h)

Aporte-hora / Peso

3.8.2.3.- Balance de CO_2 disuelto en forma gaseosa (DCO_2).

Se expresa en ml/min para lo cual se hicieron los siguientes cálculos (256):

$$\text{DCO}_2 \text{ (mmHg)} \times 0.0301 = \text{DCO}_2 \text{ en mmol/l}$$

$$\text{DCO}_2 \text{ (mmol/l)} \times 2.226 = \text{DCO}_2 \text{ en ml/dl}$$

$$\text{DCO}_2 \text{ (ml/dl)} \times 10 = \text{DCO}_2 \text{ en ml/l}$$

A).- Grupos acetato y acetato+lactato.

En todos los casos y como era de esperar se comprobó que el CO_2 predializador era de 0, por lo tanto el balance de CO_2 se hizo:

1. Pérdida total de DCO_2 (DCO_2T) (en ml)

$$\text{DCO}_2\text{T} = \text{DCO}_2 \text{ post (ml/l)} \times V$$

2. Pérdida de DCO_2 por minuto (en ml/min)

$$\text{DCO}_2\text{T} / 180$$

B).- Grupo bicarbonato.

1. Aporte total de DCO_2 (DCO_2T) (en ml)

$$\text{DCO}_2\text{T} = (\text{DCO}_2 \text{ pre} - \text{DCO}_2 \text{ post}) \times V$$

2. Aporte de DCO_2 por minuto (en ml/min).

$$\text{DCO}_2\text{T} / 180 \text{ (ml/min)}$$

3.8.2.4.- Balance de CO2 total (TCO2).

Se expresa en ml/min para lo cual:

$$\text{TCO2 (mmol/l)} \times 2.226 = \text{TCO2 en ml/dl}$$

$$\text{TCO2 (ml/dl)} \times 10 = \text{TCO2 en ml/l}$$

A).- Grupos acetato y acetato+lactato.

1. Pérdida total de TCO2 (TCO2T) (en ml)

$$\text{TCO2T} = \text{TCO2 post (ml/l)} \times V$$

2. Pérdida de TCO2 por minuto (ml/min).

$$\text{TCO2T} / 180$$

B).- Grupo bicarbonato.

1. Aporte total de TCO2 (TCO2T) (en ml).

$$\text{TCO2T} = (\text{TCO2 pre} - \text{TCO2 post}) \times V$$

2. Aporte de TCO2 por minuto (ml/min).

$$\text{TCO2T} / 180 \text{ (ml/min)}$$

3.8.3. Cálculo de la tasa metabolización del acetato.

En el grupo AC se estimó las tasa a la cual se metabolizó el acetato según los siguientes cálculos:

1) Cantidad de metabolización total (mmol):

Pérdida total de HCO_3^- por el dializado (mmol)

+

$\frac{\text{HCO}_3^-}{\text{en sangre}} \times \text{volumen extracelular}$

Donde:

$$\Delta \text{HCO}_3^- = \text{HCO}_3^- \text{ minuto 0 (mmol)} - \text{HCO}_3^- \text{ minuto 180 (mmol/l)}.$$

$$\text{Volumen extracelular} = 0.6 \times \text{peso (kg)}$$

2) Tasa de metabolización por hora (mmol/h):

$$\text{Tasa de metabolización total} / 3$$

3) Tasa de metabolización por kg y hora:

$$\text{Tasa de metabolización-hora} / \text{peso en kg}.$$

3.9.- ANALISIS ESTADISTICO.

Para el contraste de variables respecto al valor basal se ha utilizado el test "t" pareado de Student y para la comparación de variables entre grupos el análisis de la varianza o ANOVA. Las correlaciones entre los diferentes parámetros se realizaron mediante análisis de regresión lineal con su coeficiente de correlación.

El estudio estadístico se realizó mediante un programa informático Sigma-Plus en un ordenador Sanyo modelo MBC 16PLUS (Sanyo Electrical CO., LTD, Tokyo, Japan).

Se ha considerado que existe significación estadística cuando $p < 0.05$ (intervalo de confianza del 95 %).

Todos los valores se expresan como la media aritmética \pm el error estandar de la media.

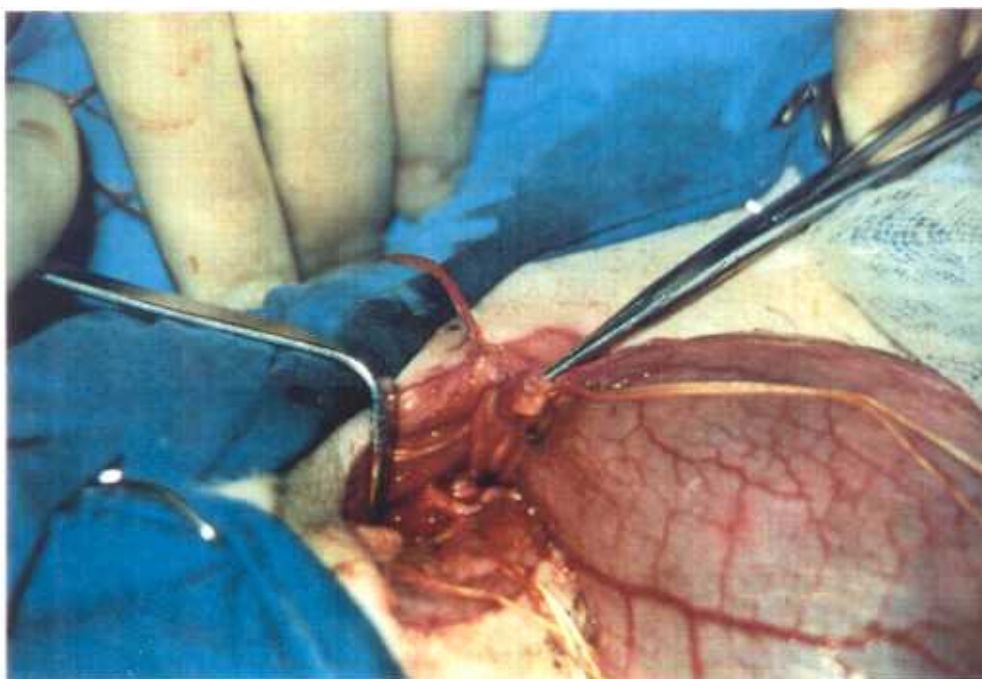
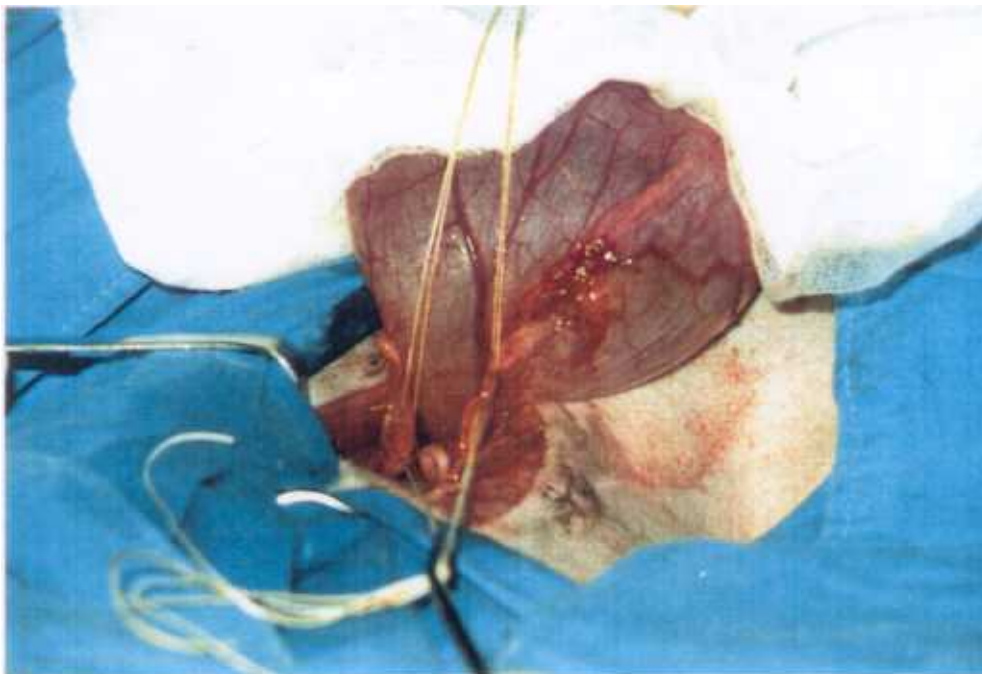


Figura 4. Fotografía superior: Exteriorización de la vejiga y localización de los uréteres. Fotografía inferior: Ligadura y sección de ambos uréteres.

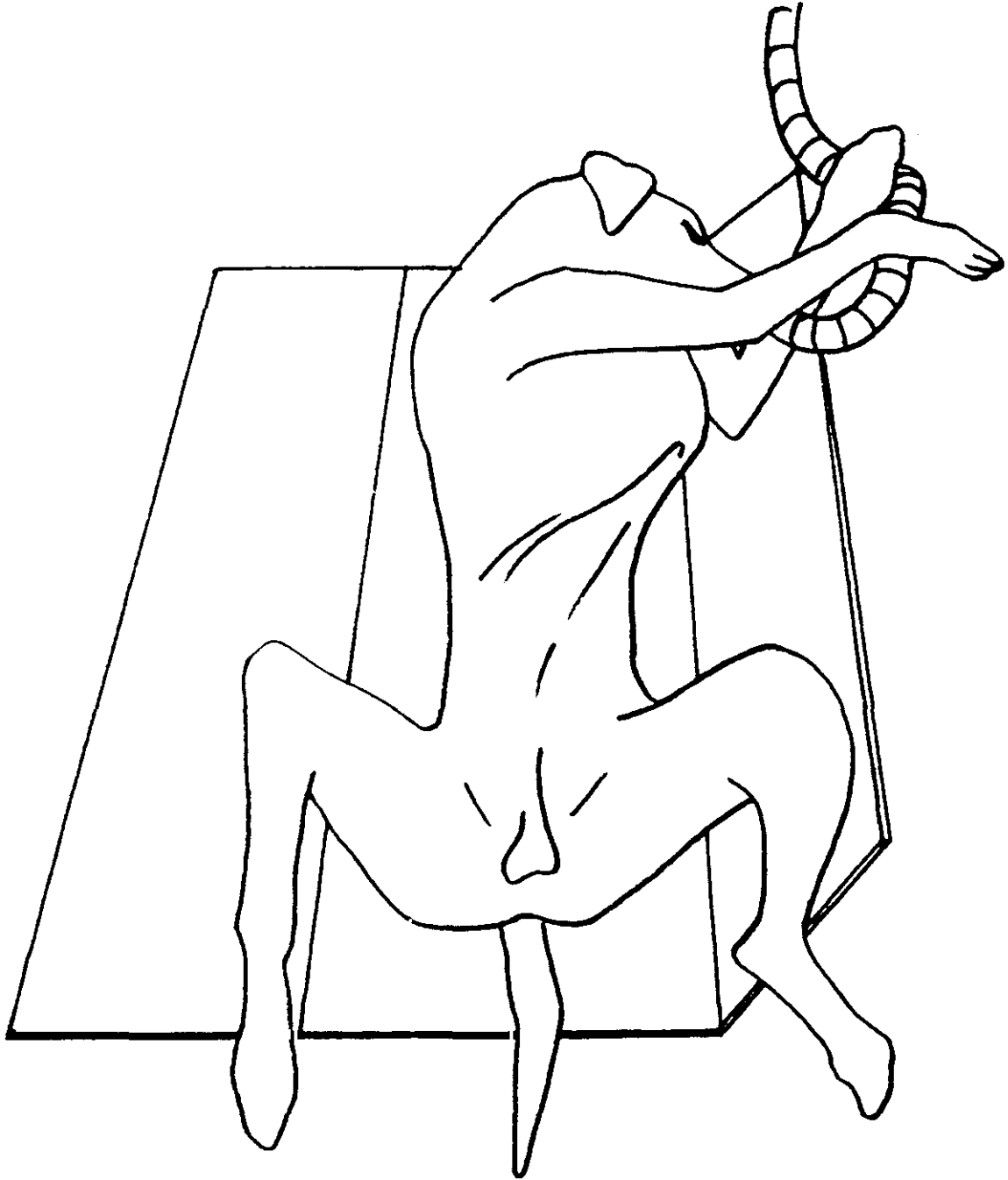


Figura 5. Representación de la posición del animal durante el experimento.

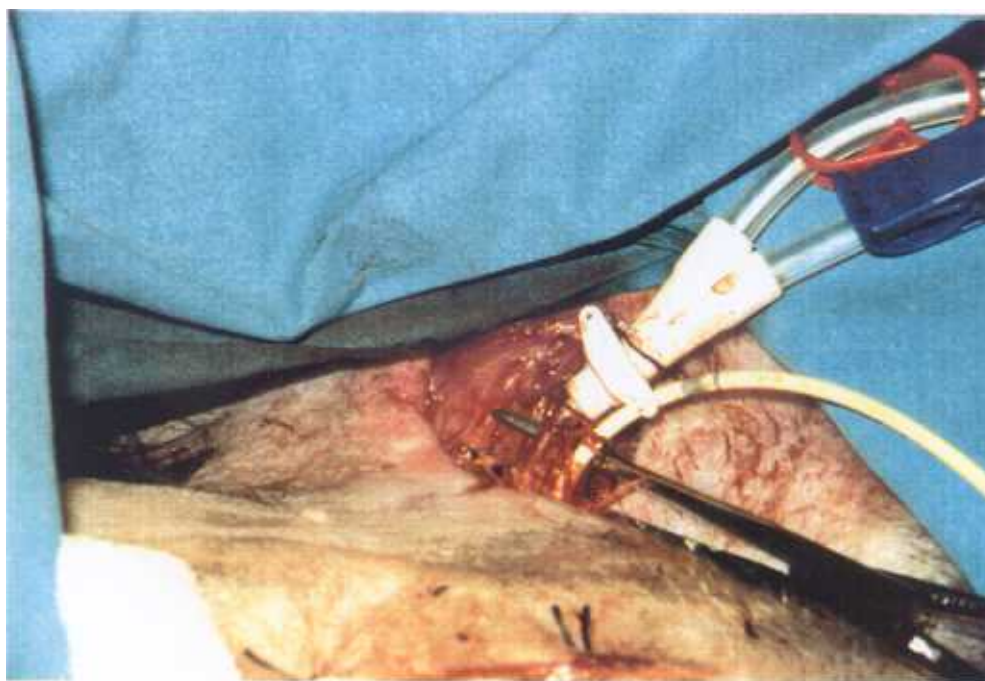
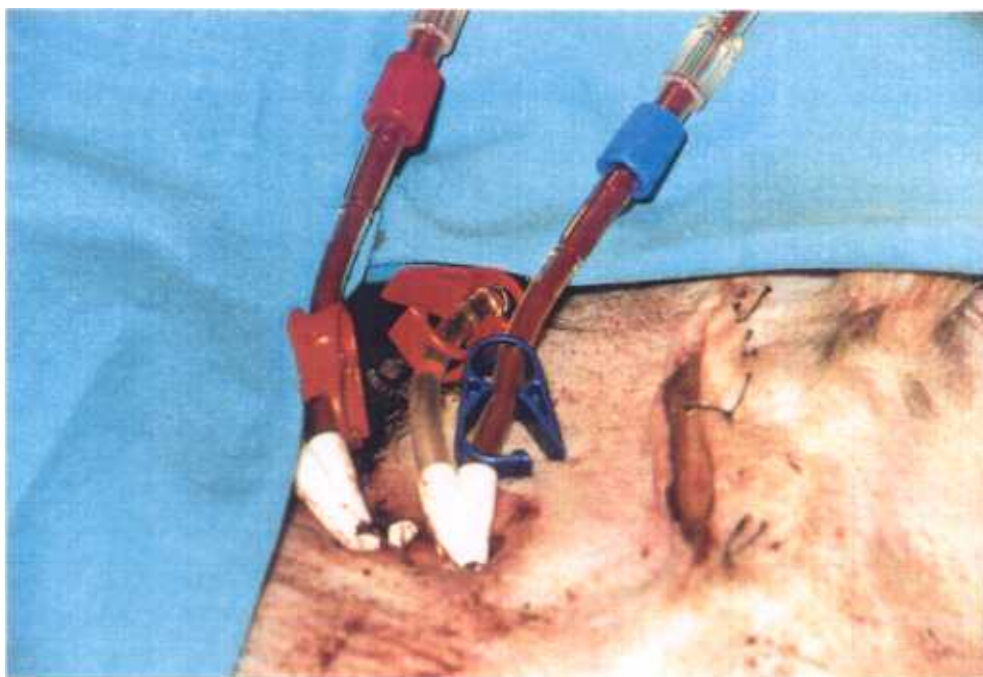


Figura 6. Cateterizaciones vasculares para hemodiálisis (fotografía superior) y para la monitorización hemodinámica (fotografía inferior).

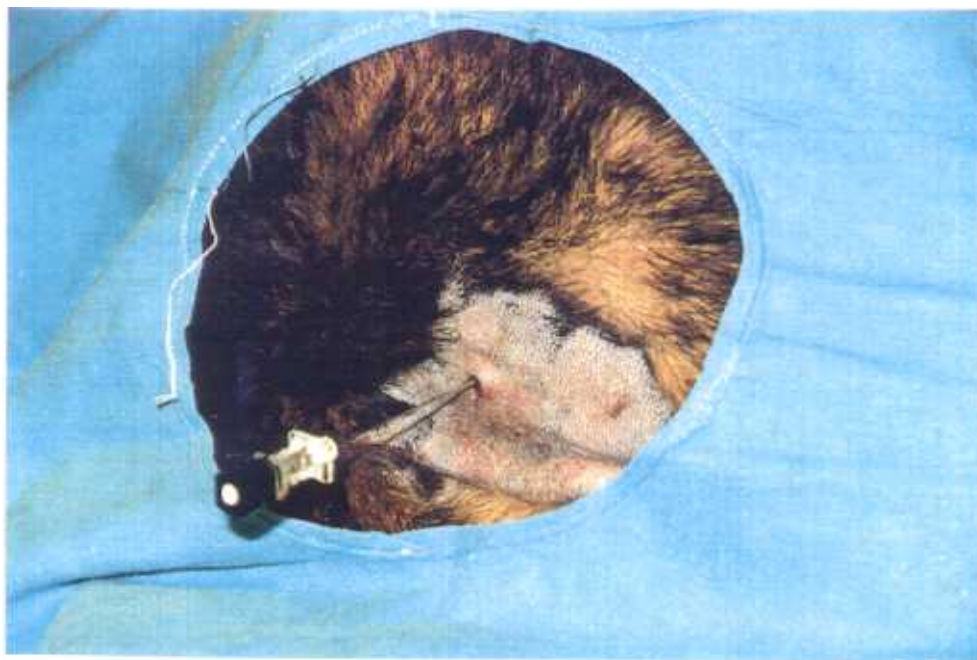


Figura 7. Punción percutánea de la Cisterna Magna.

4. - RESULTADOS

4.1.- PARAMETROS HEMODINAMICOS.

4.1.1.- Hemodinámica en la circulación mayor y corazón izquierdo.

4.1.1.1.- Valores basales y evolución.

En la tabla I se expresan los valores basales o al minuto 0 de la TAS, TAD, TAM, RVS, IC, FC, IS, ITSVI y cocientes IS/PCP e ITSVI/PCP. No se encontraron diferencias en estos valores basales entre los tres grupos.

Como puede observarse en las figuras 8 y 9, hubo en el grupo AC un descenso de las tensiones arteriales sistólica, diastólica y media desde el minuto 1 hasta el final de la hemodiálisis. En el grupo AC+LA el descenso tensional se produjo en los 15 primeros minutos del estudio, para retonar desde entonces a valores que no diferían significativamente de los basales. En el grupo BC no se produjeron variaciones significativas de la tensión arterial a lo largo de toda la sesión de diálisis.

El descenso tensional en el primer minuto de las hemodiálisis con acetato y acetato más lactato, se acompañó de una disminución de las RVS (figura 9) y de un incremento del IC y de la FC (figura 10). Posteriormente en el grupo AC+LA hubo una tendencia a la normalización de estos parámetros hemodinámicos, de tal manera que las RVS ya no diferían de valores basales desde el minuto 30, la FC desde el minuto 15 y el IC desde el minuto 5. En el grupo AC las RVS volvieron a valores similares a los del minuto 0, desde el minuto 30 de la diálisis. En este grupo, pasados los 15 primeros minutos del estudio, se produjo un descenso del IC que fué significativo desde el minuto 60 con un

-14.8 \pm 5.5 % ($p<0.05$); el descenso medio máximo fué del -25.9 \pm 5.1 % a los 150 minutos ($p<0.01$). El aumento de la FC en el primer minuto de la diálisis con acetato como buffer único, se mantuvo con significación estadística hasta el minuto 120 ($p<0.05$); desde entonces el aumento de la FC ya no fué significativo, probablemente debido a la variabilidad individual. En el grupo BC no se constataron cambios de la RVS, IC ni de la FC durante toda la sesión de diálisis.

En la figura 11 se representa la evolución del IS y del ITSVI. Puede observarse que únicamente en el grupo AC, hubo un descenso de estos parámetros, ambos desde el minuto 15. En este último grupo el descenso del IS fué máximo a los 120 minutos con un -33.9 \pm 3.7 % ($p<0.01$). El máximo descenso del ITSVI se produjo a los 180 minutos que fué de un -53.3 \pm 3.9 % ($p<0.01$). Sólo en el grupo AC y desde el minuto 15 de la hemodiálisis, se produjo un descenso de los cocientes IS/PCP e ITSVI/PCP (figura 12).

4.1.1.2.- Diferencias entre grupos.

La TAM descendió significativamente más en el grupo AC respecto al BC en los minutos 1, 5, 15 y desde el minuto 90 de la HD ($p<0.01$) y respecto al grupo AC+LA desde el minuto 90 ($p<0.05$). No hubo diferencias significativas en la TAM entre los grupos BC y AC+LA durante toda la diálisis. Las diferencias de la TAS y de la TAD entre grupos fué igual que las diferencias de la TAM, salvo la TAS que fué distinta entre los grupos AC y BC también en los minutos 45 y 60.

Las RVS descendieron más en los grupos AC y AC+LA respecto al BC en los minutos 1 y 5 de la diálisis ($P<0.01$), mientras sólo hubo diferencias entre los grupos AC y AC+LA en el minuto 1 ($p<0.05$).

En el minuto 1 del estudio el IC aumentó significativamente en el grupo AC respecto al BC ($p<0.01$). Posteriormente, el IC descendió significativamente más en el grupo AC respecto al AC+LA y BC, desde el minuto 120 de la HD ($p<0.05$). Las variaciones de la FC no fueron significativas en los tres grupos en ningún tiempo del estudio.

El IS descendió en el grupo AC respecto al BC desde el minuto 45 ($p<0.05$) mientras que las diferencias entre los grupos AC y AC+LA se produjeron desde el minuto 90 ($p<0.05$). Las diferencias del ITSVI entre grupos fueron las mismas que cuando se comparó el IS.

El descenso del cociente IS/PCP en el grupo AC fué significativo comparado con los grupos BC y AC+LA desde el minuto 90 de la HD ($p<0.05$). El cociente ITSVI/PCP descendió más en el grupo AC respecto al BC desde el minuto 45 de la HD (a los 180 minutos $p<0.01$), mientras que respecto al grupo AC+LA había diferencias desde el minuto 90 (a los 180 minutos $p<0.01$).

Al comparar entre sí los grupos BC y AC+LA no comprobamos diferencias respecto al IC, IS, ITSVI, ni cocientes IS/PCP e ITSVI/PCP durante todo el estudio.

4.1.2.- Curvas de función ventricular.

En la tabla III se expresan las ecuaciones de las líneas de regresión formadas de la relación ITSVI y PCP, esto es, las curvas de función ventricular. Se reflejan las ecuaciones en el minuto 0 y a partir del

minuto 60, momento este último en el que en el grupo AC el descenso del IC comenzó a ser significativo. En las figuras 13, 14 y 15 se muestran las representaciones gráficas de estas líneas de regresión a los 0 y 180 minutos.

Como es de esperar desde un punto de vista fisiológico, había en situación basal en los tres grupos, una relación directa y significativa entre ITSVI y PCP. Las curvas de función ventricular basales no fueron significativamente diferentes entre los tres grupos. La relación directa y significativa entre ITSVI y PCP se mantuvo en los grupos AC+LA y BC durante el estudio. En los grupos AC+LA y BC las pendientes de las líneas de regresión ITSVI-PCP construidas durante la hemodiálisis, no fueron significativamente diferentes de las pendientes basales. En el grupo AC hubo una pérdida de la relación entre ITSVI y PCP ya en el minuto 60 de la HD, de tal manera que aumentos de la PCP no se correspondían con aumentos del ITSVI. En los minutos 120, 150 y 180 de la diálisis con acetato como bufer único, las pendientes de las líneas de regresión eran significativamente diferentes de la pendientes basales ($p < 0.05$).

4.1.3.- Hemodinámica en la circulación menor y corazón derecho.

En la tabla II se expresan los valores en el minuto 0 de PSAP, PDAP, PMAP, PVC, PCP, GP, RVP e ITSVD. No había diferencias entre grupos en ninguno de estos parámetros en situación basal.

Las presiones en arteria pulmonar sistólica, diastólica y media, se incrementaron en los 5 primeros minutos de las hemodiálisis con acetato y acetato más lactato (figuras 16 y 17). En estos dos grupos, pasados

los primeros minutos, los valores de las presiones en la arteria pulmonar no se diferenciaban de los basales. En el grupo BC, no hubo cambios significativos de las presiones arteriales pulmonares a lo largo del estudio. El incremento de la PSAP, PDAP y PMAP en el grupo AC respecto del grupo BC, fué significativo en el primer minuto de la diálisis ($P < 0.05$), mientras que las diferencias entre los grupos AC+LA y BC se produjeron sólo en la PSAP también en el primer minuto del estudio ($p < 0.05$). No había diferencias en las presiones de la arteria pulmonar al comparar los grupos AC y AC+LA. No hubo cambios significativos en las RVP en ninguno de los tres grupos a lo largo del procedimiento (figura 17).

En la figura 18 se representa la evolución de la PVC y de la PCP. Comprobamos como no hubo variaciones de la PVC en ninguno de los grupos. La PCP aumentó respecto al valor basal en el minuto 1 de la diálisis con acetato, y en los minutos 1 y 5 de la diálisis con el concentrado mixto acetato más lactato. En estos dos grupos, pasados los 5 primeros minutos los valores de la PCP no diferían de los basales. En el grupo BC no hubo modificaciones de la PCP a lo largo de todo el estudio.

El gradiente precapilar se incrementó en el grupo AC durante los minutos 1 y 5, mientras que no se modificó en los grupos AC+LA y BC (figura 19). No obstante, el incremento del GP en los 5 primeros minutos de la diálisis con acetato no fué significativamente diferente de los grupos AC+LA y BC.

Como se representa en la figura 19, el ITSVD aumentó en los minutos 1 y 5 de la diálisis en el grupo AC+LA y en el primer minuto de la diálisis en el grupo AC. Pasados los 5 primeros minutos del

procedimiento, el ITSVD retornó en el grupo AC+LA a valores similares a los basales, mientras que en el grupo AC descendió a partir del minuto 30 ($p<0.05$), con un máximo de un $-43.3\pm 5.05\%$ a los 150 minutos ($p<0.05$). No hubo cambios del ITSVD en el grupo BC a lo largo del estudio. El incremento del ITSVD en el primer minuto de la diálisis en el grupo AC fué significativo al compararlo con el grupo BC ($p<0.05$). Posteriormente el descenso del ITSVD en el grupo AC fué diferente respecto al grupo BC desde el minuto 90 ($p<0.05$) y respecto al grupo AC+LA desde el 120 ($p<0.05$). El ITSVD no fué diferente al comparar los grupos BC y AC+LA durante todo el estudio.

4.2.- PARAMETROS DE OXIGENACION SISTEMICA

4.2.1- Valores basales y evolución.

En la tabla IV se expresan los valores basales de la PaO_2 , PAO_2 , $D(A-a)O_2$, $D(a-v)O_2$, DO_2 , VO_2 , CE y Q_s/Q_t . No había diferencias entre grupos en ninguno de estos parámetros de oxigenación.

Como se representa en la figura 20, se produjo un descenso de la PaO_2 en el grupo AC desde el minuto 60 de la hemodiálisis con un $-6.22\pm 1.84\%$ ($p<0.05$); este efecto fué máximo a los 180 minutos con un $-9.61\pm 2.15\%$ ($p<0.01$). La PaO_2 no se modificó significativamente en los grupos AC+LA y BC.

Como es de esperar la PAO_2 se modificó significativamente en los grupos en los que hubo cambios en la $PaCO_2$ (figura 20). No obstante, los cambios en la PAO_2 fueron proporcionalmente mínimos, dado que las PAO_2 basales eran altas como corresponde a una FiO_2 del 40 %. En el grupo BC el descenso máximo de la PAO_2 se produjo a los 180 minutos (224.11 ± 2.35

mmHg vs 219.22 ± 2.99 mmHg; $p < 0.01$) lo que suponía una variación del -2.20 ± 0.43 %. Por contra la PAO₂ ascendió en el grupo AC hasta un máximo del 1.70 ± 0.52 % a los 90 minutos (225.8 ± 1.90 mmHg vs 229.63 ± 2.07 mmHg; $p < 0.05$).

En la figura 21 se representa la evolución de las diferencias alveolo-arterial y arterio-venosa de O₂. Sólo en el grupo AC hubo una disminución de la D(A-a)O₂; este efecto se produjo a partir del minuto 60 y fué máximo a los 150 minutos con un 29.36 ± 6.04 % ($p < 0.01$). Por el contrario la D(a-v)O₂ aumentó en el grupo AC a partir del minuto 45. El mayor incremento medio de este parámetro en el grupo AC se produjo a los 180 minutos y fué del 79.83 ± 24.99 % ($p < 0.01$). La D(a-v)O₂ aumentó de forma significativa en el grupo AC+LA a partir del minuto 120, con un incremento medio máximo del 29.06 ± 10.36 % a los 180 minutos ($p < 0.05$). No se produjeron cambios significativos de la D(a-v)O₂ en el grupo BC.

El DO₂ aumentó en el minuto 1 de la hemodiálisis con acetato como buffer único y en los minutos 1 y 5 de la HD con el concentrado mixto (figura 22). Posteriormente el DO₂ disminuyó en el grupo AC con significación estadística desde el minuto 60, con un descenso medio máximo a los 150 minutos del -26.11 ± 5.12 % ($p < 0.01$). En el grupo AC+LA no hubo cambios significativos del DO₂ pasados los 5 primeros minutos del estudio. No hubo cambios de este parámetro durante la sesión en el grupo BC. El VO₂ no se modificó significativamente en ningún grupo, si bien, hubo una tendencia a su incremento sobre todo en las diálisis con acetato y con acetato más lactato en las fases finales de la hemodiálisis.

El CE aumentó también en los grupos AC (desde el minuto 45) y AC+LA (desde el minuto 120) (figura 23). El mayor incremento del CE en el grupo AC se produjo a los 180 minutos con un 80.33 ± 25.07 % ($p < 0.05$); en este tiempo se produjo también el mayor incremento medio en el grupo AC+LA con un 28.78 ± 10.12 % ($p < 0.05$).

Como puede observarse en la figura 23 que el Q_s/Q_t disminuyó al final de la HD en los 3 grupos.

4.2.2 Diferencias entre grupos.

La PaO_2 descendió en el grupo AC respecto al grupo AC+LA desde el minuto 90 ($p < 0.05$) y respecto al grupo BC desde el minuto 150 ($p < 0.05$). Las diferencias en la PAO_2 fueron significativas desde el minuto 5 entre los grupos AC y BC ($p < 0.01$), desde el minuto 30 entre los grupos AC+LA y BC ($p < 0.05$), y sólo al minuto 90 entre los grupos AC y AC+LA ($p < 0.05$). El DO_2 disminuyó en el grupo AC respecto a ambos BC y AC+LA desde el minuto 120 ($p < 0.05$). La $D(a-v)O_2$ y el CE aumentaron en el grupo AC respecto a ambos AC+LA y BC desde el minuto 120 ($p < 0.05$). El incremento de la $D(A-a)O_2$ fué significativo en el grupo AC respecto al AC+LA y BC desde el minuto 150 ($p < 0.05$). No hubo diferencias del DO_2 , $D(a-v)O_2$, $D(A-a)O_2$ ni CE entre los grupos AC y AC+LA durante todo el estudio. El Q_s/Q_t y el VO_2 no fueron diferentes entre los tres grupos en ningún tiempo de la hemodiálisis.

4.3.- PARAMETROS ACIDO-BASE SISTEMICOS.

4.3.1.- Valores basales y evolución.

En la tabla V se expresan los valores basales de pH, PCO_2 y HCO_3^- en la sangre arterial. No había diferencias entre grupos en estos

valores al minuto cero.

El HCO_3^- aumentó de forma significativa desde el minuto 5 de la hemodiálisis en el grupo BC, desde el minuto 30 en el grupo AC+LA y desde el minuto 90 en el grupo AC (figura 24). Los incrementos medios máximos se produjeron en los 3 grupos a los 180 minutos y fueron de 8.74 ± 0.83 mmol/l en el grupo BC ($p < 0.001$), de 3.63 ± 0.40 mmol/l en el grupo AC+LA ($p < 0.001$) y de 2.27 ± 0.45 mmol/l en el grupo AC ($p < 0.01$).

La PaCO_2 aumentó desde el minuto 15 del estudio en el grupo BC, con un incremento medio máximo de 4.68 ± 0.93 mmHg a los 180 minutos ($p < 0.01$) (figura 25). En sentido opuesto la PaCO_2 disminuyó en el grupo AC; este descenso fue significativo desde el minuto 5 y máximo de -3.84 ± 1.1 mmHg a los 90 minutos ($p < 0.05$). A partir del minuto 90 de la hemodiálisis del grupo AC, la PaCO_2 continuó con un valor medio por debajo del basal, si bien, sin significación estadística seguramente debido a la variabilidad individual. No se produjeron cambios de la PaCO_2 durante todo el estudio de la HD con el concentrado mixto.

El pH se incrementó significativamente desde el minuto 5 en los tres grupos (figura 24). A los 180 minutos el incremento del pH fue de 0.141 ± 0.020 en el grupo BC ($p < 0.001$), de 0.096 ± 0.010 en el grupo AC+LA ($p < 0.001$) y de 0.084 ± 0.022 en el grupo AC ($p < 0.01$).

4.3.2.- Diferencias entre grupos.

El incremento de HCO_3^- fue significativamente mayor en el grupo dializado con bicarbonato respecto al acetato y acetato más lactato desde el minuto 5 de la hemodiálisis ($p < 0.01$). No hubo diferencias en los aumentos de HCO_3^- entre los grupos AC y AC+LA. Las variaciones de la

PaCO₂ fueron significativas entre los grupos BC y AC desde el minuto 5 de la hemodiálisis ($p < 0.01$), entre los grupos BC y AC+LA desde el minuto 30 ($p < 0.05$) y entre los grupos AC y AC+LA sólo en el minuto 90 ($p < 0.05$). Los incrementos del pH no fueron significativos entre grupos a lo largo de todo el estudio.

4.4.- NIVELES PLASMATICOS DE ACETATO Y L-LACTATO.

En la figura 26 se representan los valores plasmáticos de acetato en los tres grupos. En el grupo AC el valor medio máximo fué de 4.67 ± 0.67 mmol/l a los 180 minutos; este valor medio era significativamente mayor que el de los 60 minutos ($p < 0.01$) y que el de los 120 minutos ($p < 0.01$). Como puede observarse en la figura 27, hubo en el grupo AC una correlación inversa entre niveles plasmáticos de acetato y peso corporal (a los 180 minutos $r = -0.72$, $p < 0.05$). Así, a los 180 minutos, el valor plasmático de acetato más alto (8.1 mmol/l) correspondió a un animal de 18 Kg y el valor más bajo (2.7 mmol/l) a los animales de mayor peso. En el grupo AC+LA el valor medio de acetato plasmático más alto fué de 1.16 ± 0.08 mmol/l a los 60 minutos; en este tiempo también se alcanzó el mayor valor individual que fué de 1.6 mmol/l. Los valores de acetato plasmático en el grupo AC fueron significativamente más altos que en el grupo AC+LA durante toda la sesión de hemodiálisis HD ($p < 0.001$).

En el grupo AC los niveles plasmáticos de acetato se correlacionaron con el descenso del ITSVI (a los 60 minutos $r = -0.88$; $p < 0.01$). Cuando en el análisis de la correlación niveles plasmáticos de acetato y funcionalismo del ventrículo izquierdo introducimos la variable PCP, esto es, cuando el ITSVI está relacionado con las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, encontramos también que había una correlación

entre acetatemia y cociente ITSVI/PCP (a los 60 minutos $r=-0.83$ $p<0.05$) (figura 28).

Como es de esperar los niveles plasmáticos de L-lactato en el minuto 0 fueron similares en los tres grupos (figura 29). Sólo en el grupo AC+LA se produjo un aumento del L-lactato plasmático con un valor medio máximo de 2.77 ± 0.33 mmol/l a los 180 minutos ($p<0.001$). Los valores de L-lactato en el grupo AC+LA fueron mayores que los de los grupos AC y BC ($p<0.01$).

4.5.- BALANCE DE MASAS.

4.5.1.- Balance de masas en los grupos Acetato y Acetato+Lactato.

En la tabla VI están expresados los valores de acetato, HCO_3^- , PCO_2 y TCO_2 medidos a la entrada del dializador y en el volumen efluente del líquido de diálisis recogido en la cuba.

4.5.1.1.- Balance de acetato.

En el grupo AC se produjo un aporte de acetato de 144.97 ± 7.93 mmol/h (rango 120-175.7 mmol/h) (figura 30). En este grupo el aporte de acetato referido al peso fué de 6.17 ± 0.43 mmol/kg/h (rango 4.88-8.61 mmol/kg/h) (figura 30).

En el grupo AC+LA el aporte de acetato fué de 79.53 ± 4.87 mmol/h (rango 60.9-94.03 mmol/h) que supone un aporte de 2.99 ± 0.13 mmol/kg/h (rango 2.35-3.37 mmol/kg/h). Como cabe esperar el aporte de acetato por hora y por kilogramo de peso y hora, fueron mayores en el grupo AC que en el grupo AC+LA ($p<0.001$).

En el grupo AC el aporte de acetato por kilogramo de peso y hora se correlacionó con los niveles plasmáticos de acetato (a los 180 minutos $r=0.79$, $p<0.05$), lo que no sucedió en el grupo AC+LA (a los 180 minutos $r=0.31$, $p=n.s.$).

4.5.1.2.- Balance de HCO_3^- .

En ambos grupos se produjeron pérdidas de HCO_3^- como se representa en la figura 31. Las pérdidas de HCO_3^- por unidad de tiempo en el grupo AC fueron de 100.09 ± 9.03 mmol/h (rango 77.5-147.56 mmol/h) y en el grupo AC+LA 94.78 ± 5.62 mmol/h (rango 61.5-110.11 mmol/h). Cuando se calculó el balance de HCO_3^- referido a kg de peso nos encontramos que en el grupo AC supuso una pérdida de 4.13 ± 0.13 mmol/kg/h (rango 3.50-4.61 mmol/kg/h) y en el grupo AC+LA 3.57 ± 0.10 mmol/kg/h (rango 3.07-4.17 mmol/kg/h). Las pérdidas de HCO_3^- por hora no fueron diferentes entre los grupos AC y AC+LA, sin embargo cuando son referidos a kg de peso fueron mayores en el grupo AC ($p<0.05$).

4.5.1.3.- Balance de CO_2 .

En la figura 32 se representa el balance de CO_2 disuelto. Las pérdidas de CO_2 en forma disuelta fueron similares en los grupos AC y AC+LA (3.11 ± 0.09 ml/min y 3.13 ± 0.14 ml/min respectivamente).

El contenido total de CO_2 eliminado por el dializado y por unidad de tiempo fué como es de esperar similar en ambos grupos (figura 32); así, en el grupo AC se perdieron 40.22 ± 3.40 ml/min y en el grupo AC+LA 38.79 ± 2.17 ml/min.

4.5.2.- Balance de masas en el grupo bicarbonato.

En la tabla VI se expresan los valores de acetato, HCO_3^- , PCO_2 y TCO_2 determinados en el líquido de diálisis pre y postdializador. El HCO_3^- predializador medido fué en todos los casos inferior al teórico; así, el valor medio de HCO_3^- fué de 34.52 ± 0.44 mmol/l con unos valores que oscilaron entre los 32.3 y los 36.1 mmol/l. El contenido total de CO_2 en el líquido afluente fué menor que el contenido teórico de CO_2 (en forma de HCO_3^-), lo que indica que una parte se había perdido en forma gaseosa.

En el grupo BC el aporte de HCO_3^- fué de 42.38 ± 6.48 mmol/h (rango 18.80-73.22 mmol/h) como puede observarse en la figura 31. Se produjo un aporte de 4.88 ± 1.11 ml/min de CO_2 en forma disuelta (rango 1.16-11.09 ml/min) (figura 32). Las entradas de TCO_2 fueron de 21.07 ± 1.99 ml/min (rango 11.6-27.8 ml/min) (figura 32).

El aporte de acetato fué de 10.33 ± 2.21 mmol/h (rango 4.80-15.00 mmol/h) lo que suponía una entrada de 0.43 ± 0.06 mmol/kg/h (ver figura 30).

4.5.3.- Tasa de metabolización de acetato.

En el grupo AC la tasa de metabolización del acetato estimada fué de 110.98 ± 9.19 mmol/h, lo que suponía 4.59 ± 0.09 mmol/kg/h (4.3-4.9 mmol/kg/h). Hubo correlación positiva entre peso del animal y tasa de metabolización por hora ($r=0.98$, $p<0.001$), pero no había correlación entre peso y tasa de metabolización por kg y hora ($r=-0.63$, n.s.).

4.6.- OTROS PARAMETROS ANALITICOS SANGUINEOS.

4.6.1.- Provocación de uremia.

El BUN plasmático en el animal sano respecto al urémico varió en el grupo AC de 16.00 ± 1.14 mg/dl a 115.12 ± 6.41 mg/dl ($p < 0.001$), en el grupo AC+LA de 16.25 ± 1.50 mg/dl a 98.00 ± 7.35 mg/dl ($p < 0.001$) y en el grupo BC de 12.75 ± 1.20 mg/dl a 108.40 ± 7.11 mg/dl ($p < 0.001$). En estos tiempos la creatinina plasmática aumentó en el grupo AC desde 0.90 ± 0.05 mg/dl hasta 8.82 ± 0.46 mg/dl ($p < 0.001$), en el grupo AC+LA desde 0.80 ± 0.05 mg/dl hasta 8.35 ± 0.29 mg/dl ($p < 0.001$) y en el grupo BC desde 0.86 ± 0.04 mg/dl hasta 8.16 ± 0.52 mg /dl ($p < 0.001$). Como es de esperar, el aumento de productos nitrogenados tras la ligadura ureteral no fué diferente al comparar los tres grupos.

4.6.2.- Parámetros bioquímicos durante la diálisis.

En la tabla VII se expresan los valores plasmáticos de BUN, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, glucosa y osmolalidad en el minuto 0 y en el minuto 180 de la hemodiálisis. No hubo variaciones del sodio ni del cloro durante la diálisis en ninguno de los tres grupos. El descenso de BUN, creatinina, potasio, fósforo y osmolalidad fue similar en los tres grupos. Tampoco había diferencias en el aumento del calcio al comparar los tres grupos. La concentración de glucosa no se modificó durante el estudio.

4.6.3.- Eficacia de la diálisis.

El KT/V fué en el grupo AC 1.01 ± 0.06 , en el grupo AC+LA 1.02 ± 0.03 y en el grupo BC 1.11 ± 0.07 . Estos valores no fueron diferentes entre los tres grupos.

4.6.4.- Valores hematológicos.

No hubo variaciones del hematocrito ni de la hemoglobina durante la diálisis en ninguno de los grupos. En el grupo AC los valores de hematocrito a los 0 y 180 minutos fueron 36.95 ± 2.57 % versus 38.42 ± 2.59 % ($p=n.s.$), en el grupo AC+LA 33.81 ± 2.15 % versus 34.21 ± 2.30 % ($p=n.s.$) y en el grupo BC 35.90 ± 2.47 % versus 36.14 ± 2.80 % ($p=n.s.$). La hemoglobina a los 0 y 180 minutos fué: en el grupo AC 12.66 ± 0.71 g/dl versus 13.06 ± 0.74 g/dl ($p=n.s.$), en el grupo AC+LA 11.57 ± 0.72 g/dl versus 11.50 ± 0.69 g/dl ($p=n.s.$) y en el grupo BC 11.98 ± 0.74 g/dl versus 12.02 ± 0.85 g/dl ($p=n.s.$).

4.7.- ANALISIS DEL LIQUIDO CISTERNAL.

4.7.1.- Parámetros gasométricos.

4.7.1.1.- Valores basales y evolución.

En la tabla V se expresan los valores de pH, PCO₂ y HCO₃⁻ cisternales en el minuto 0 de la HD de los tres grupos. No había diferencias entre grupos en ninguno de estos parámetros gasométricos basales.

El HCO₃⁻ cisternal aumentó ligera, pero significativamente a los 180 minutos de la diálisis del grupo BC, con un incremento de 1.29 ± 0.47 mmol/l ($p<0.05$) (figura 33). No hubo cambios significativos del HCO₃⁻ en líquido cisternal en los grupos AC y AC+LA.

El PCO₂ cisternal aumentó desde el minuto 60 de la hemodiálisis con bicarbonato; el aumento medio máximo fué de 3.25 ± 1.12 mmHg a los 180 minutos ($p<0.05$) (figura 33). En el grupo AC se produjo un descenso significativo del PCO₂ cisternal en los minutos 30 y 60 ($p<0.05$). No

hubo cambios del PCO₂ cisternal en el grupo AC+LA.

Como se representa en la figura 34, el pH cisternal aumentó ligera aunque significativamente en los minutos 30 y 60 de la hemodiálisis con acetato. No hubo variaciones del pH a nivel de la Cisterna Magna en los grupos AC+LA ni BC.

No hubo variaciones significativas de la PO₂ cisternal en ninguno de los tres grupos durante todo el estudio (figura 35).

4.7.1.2.- Diferencias entre grupos.

El PCO₂ y pH cisternales varió en el grupo BC respecto al AC en los minutos 30, 90 y 120 de la HD ($p < 0.05$); ambos parámetros no fueron significativamente diferentes en el grupo AC+LA respecto a ambos AC y BC. No hubo diferencias del HCO₃⁻ cisternal entre grupos a lo largo del estudio. El PO₂ del líquido cisternal tampoco se comportó de forma diferente durante la HD, al comparar los tres grupos de animales.

4.7.2.- L-lactato cisternal.

Los valores de ácido láctico cisternal en el minuto 0 fueron: en el grupo AC 1.84 ± 0.22 mmol/l, en el grupo BC 1.85 ± 0.16 mmol/l y en el grupo AC+LA 2.08 ± 0.15 mmol/l. No se produjeron modificaciones de los valores del ácido láctico cisternal durante el estudio y tampoco hubo diferencias de este parámetro entre grupos durante toda la sesión de diálisis (figura 36).

4.7.3.- Otros parámetros bioquímicos.

En la tabla VIII se expresan los valores de BUN, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, glucosa y osmolalidad en líquido cisternal en los minutos 0 y 180. No había diferencias entre grupos en ninguno de los parámetros estudiados en ninguno de los tiempos.

El BUN descendió durante la hemodiálisis de forma significativa en los tres grupos (tabla VIII). En situación basal las concentraciones de BUN en líquido cisternal y plasma fueron similares, sin embargo a los 180 minutos, el BUN cisternal fué significativamente mayor que el plasmático en los tres grupos (figuras 37, 38 y 39). El gradiente de BUN a los 180 minutos entre líquido cisternal y plasma fué de 21.87 ± 3.03 mg/dl en el grupo AC, de 20.87 ± 2.99 mg/dl en el grupo AC+LA y de 23.87 ± 3.50 mg/dl en el grupo BC.

Las concentraciones de sodio y cloro en líquido cisternal no variaron a lo largo del estudio en ninguno de los tres grupos (tabla VIII). El sodio cisternal no fué diferente del plasmático en los tiempos que se analizó, y el cloro mantuvo unas diferencias similares entre líquido cisternal y plasma a los 0 y 180 minutos en los tres grupos ($p < 0.001$).

La osmolalidad cisternal disminuyó a los 180 minutos respecto al minuto 0 en los tres grupos (tabla VIII). En situación basal la osmolalidad cisternal y plasmática eran similares. A los 180 minutos la osmolalidad cisternal era significativamente más alta que la plasmática en los tres grupos (figuras 37, 38 y 39). Esta diferencia fué de 9.87 ± 2.23 mOsm/kg en el grupo AC, 8.75 ± 1.95 mOsm/kg en el grupo BC y 9.27 ± 1.94 mOsm/kg en el grupo AC+LA.

El potasio y la creatinina cisternales disminuyeron mínima aunque significativamente con la HD en los tres grupos (tabla VIII).

Las concentraciones de calcio y fósforo cisternales no variaron con la HD en ninguno de los grupos (tabla VIII). La concentración de glucosa cisternal aumentó ligeramente en el grupo AC+LA y no se modificó significativamente en los otros grupos.

TABLA I. VALORES HEMODINAMICOS BASALES

	ACETATO	ACETATO + LACTATO	BICARBONATO
TAS (mmHg)	136.4±9.2	146.5±7.3	143.8±8.3
TAD (mmHg)	95.0±5.6	100.0±6.8	100.7±8.3
TAM (mmHg)	108.8±6.7	115.5±6.8	115.0±8.2
FC (latidos/min)	145±3.1	152±9.8	160±5.7
IC (l/min/m ²)	5.18±0.64	5.24±0.34	4.88±0.33
IS (ml/latido/m ²)	35.75±4.4	35.15±3.08	30.43±1.73
ITSVI (g•min/m ²)	53.42±7.47	55.64±6.08	48.05±4.60
RVS (dinas•s/cm ⁵)	2106±265	1962±245	2211±164
IS/PCP	5.60±0.61	5.30±0.47	4.44±0.29
ITSVI/PCP	8.10±0.80	7.84±0.52	6.78±0.39

TAS:Tensión arterial sistólica; TAD:Tensión arterial diastólica; TAM:Tensión arterial media;
 FC:Frecuencia cardiaca; IC:Índice cardiaco; IS:Índice sistólico; ITSVI:Índice de trabajo sistólico
 del ventrículo izquierdo; RVS:Resistencias vasculares sistémicas. Valores expresados como media± EEM

TABLA II. VALORES HEMODINAMICOS BASALES.

	ACETATO	ACETATO+LACTATO	BICARBONATO
PSAP (mmHg)	17.50±1.66	18.50±1.38	19.37±1.75
PDAP (mmHg)	12.51±1.12	12.53±0.91	11.50±1.33
PMAP (mmHg)	14.17±1.26	14.50±0.95	14.12±1.06
PVC (mmHg)	5.62±0.98	6.37±0.62	6.25±0.77
PCP (mmHg)	6.87±0.91	7.25±0.86	7.12±0.72
GP (mmHg)	5.62±0.77	5.25±0.75	4.37±0.71
RVP (dinas•s/cm ⁵)	151.9±28.46	128.7±15.29	140.8±18.06
ITSVD (g•min/m ²)	7.00±1.04	7.15±1.09	5.90±0.63

PSAP, PDAP, PMAP: Presión sistólica, diastólica y media de arteria pulmonar; PVC: Presión venosa central; PCP: Presión capilar pulmonar de enclavamiento; GP: Gradiente precapilar; RVP: Resistencias vasculares pulmonares; ITSVD: Índice de trabajo sistólico de ventrículo derecho. Expresado: media±EEM

TABLA III. CURVAS DE FUNCION VENTRICULAR. ECUACIONES DE REGRESION.

	ACETATO	ACETATO+LACTATO	BICARBONATO
Minuto 0	$y=10.18+6.28x$ $r=0.78;p<0.05$	$y=11.37+6.10x$ $r=0.86;p<0.01$	$y=8.94+5.48x$ $r=0.85;p<0.05$
Minuto 60	$y=15.08+2.68x$ $r=0.45;p=NS$	$y=11.47+5.27x$ $r=0.77;p<0.05$	$y=4.54+5.81x$ $r=0.71;p<0.05$
Minuto 90	$y=18.70+1.51x$ $r=0.33;p=NS$	$y=11.43+5.04x$ $r=0.76;p<0.05$	$y=2.65+5.89x$ $r=0.75;p<0.05$
Minuto 120	$y=17.17+1.28x *$ $r=0.33;p=NS$	$y=15.31+4.74x$ $r=0.75;p<0.05$	$y=9.89+5.39x$ $r=0.79;p<0.05$
Minuto 150	$y=20.65+0.61x *$ $r=0.17;p=NS$	$y=13.78+5.25x$ $r=0.80;p<0.05$	$y=6.68+5.37x$ $r=0.79;p<0.05$
Minuto 180	$y=18.81+0.91x *$ $r=0.24;p=NS$	$y=13.13+5.15x$ $r=0.78;p<0.05$	$y=8.43+5.29x$ $r=0.77;p<0.05$

Se expresa la relación entre índice de trabajo sistólico de ventrículo izquierdo y presión capilar pulmonar de enclavamiento según la ecuación del tipo: $y=a+bx$.

NS:No significativo. *: $p<0.05$ respecto al minuto 0.

TABLA IV. VALORES BASALES DE OXIGENACION SISTEMICA.

	ACETATO	ACETATO+LACTATO	BICARBONATO
PaO ₂ (mmHg)	167.0±7.27	153.3±8.14	177.2±12.01
PAO ₂ (mmHg)	225.8±1.90	222.5±1.51	224.1±2.35
D(A-a)O ₂ (mmHg)	58.73±7.43	72.28±8.20	46.88±11.79
D(a-v)O ₂ (vol %)	2.33±0.22	2.62±0.27	2.97±0.46
DO ₂ (ml O ₂ /min/m ²)	951.8±155.1	862.3±88.6	842.5±103.6
VO ₂ (ml O ₂ /min/m ²)	118.73±15.70	136.61±15.35	141.01±19.52
CE (%)	13.22±1.25	16.52±2.21	17.32±2.45
Qs/Qt	14.34±1.77	14.95±1.87	11.80±2.97

O₂: Oxígeno; PaO₂: Presión arterial de O₂; PAO₂: Presión alveolar de O₂; D(A-a)O₂ y D(a-v)O₂: Diferencias alveolo-arterial y arterio-venosa de O₂; DO₂: Aporte hístico de O₂; VO₂: Consumo de O₂; CE: Coeficiente de extracción de O₂; Qs/Qt: Shunt derecho-izquierdo. Expresados como media ± EEM.

TABLA V. VALORES BASALES DEL ESTADO ACIDO-BASE ARTERIAL
Y EN LIQUIDO CISTERNAL

	ACETATO	ACETATO + LACTATO	BICARBONATO
pH			
Arterial	7.260 \pm 0.020	7.222 \pm 0.017	7.249 \pm 0.040
Líquido Cisternal	7.345 \pm 0.015	7.330 \pm 0.007	7.334 \pm 0.011
PCO ₂ (mmHg)			
Arterial	35.40 \pm 1.90	35.64 \pm 1.51	37.08 \pm 2.35
Líquido Cisternal	37.53 \pm 1.36	36.50 \pm 2.22	38.50 \pm 1.64
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)			
Arterial	15.56 \pm 0.28	14.69 \pm 0.37	16.38 \pm 1.11
Líquido Cisternal	20.45 \pm 0.36	19.20 \pm 0.83	20.38 \pm 0.41

Expresados como media \pm EEM.

TABLA VI. BALANCE DE MASAS.

	ACETATO	ACETATO+LACTATO	BICARBONATO
PCO ₂ (mmHg)			
PRE	0	0	85.56±3.52
POST	9.13±0.28	9.19±0.38	71.33±2.22
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)			
PRE	0	0	34.52±0.44
POST	3.27±0.28	3.11±0.18	33.13±0.43
TCO ₂ (mmol/l)			
PRE	0	0	37.18±0.51
POST	3.54±0.29	3.42±0.19	35.32±0.48
ACETATO (mmol/l)			
PRE	35.68±0.25	17.65±0.12	4.29±0.08
POST	30.94±0.39	15.04±0.18	4.05±0.08

Valores expresados como la media ± EEM. Corresponden a las determinaciones en el líquido de diálisis antes del dializador (PRE) y después del dializador (POST).¹

TABLA VII. VALORES BIOQUIMICOS PLASMATICOS

		ACETATO	ACETATO+LACTATO	BICARBONATO
BUN (mg/dl)	Minuto 0	115.12±6.41	98.00±7.35	108.4±7.11
	Minuto 180	42.50±4.25 ***	35.62±3.02 ***	37.0±4.48 ***
Creatinina (mg/dl)	Minuto 0	8.82±0.46	8.35±0.29	8.16±0.52
	Minuto 180	3.72±0.39 ***	3.22±0.13 ***	3.04±0.35 ***
Sodio (mmol/l)	Minuto 0	138.0±1	137.3±0.88	137.1±1.18
	Minuto 180	136.25±0.32	136.3±0.36	136.2±0.22
Potasio (mmol/l)	Minuto 0	5.00±0.45	4.88±0.35	5.61±0.51
	Minuto 180	3.28±0.19 **	3.34±0.18 *	3.50±0.11 **
Cloro (mmol/l)	Minuto 0	106.5±1.54	105.0±1.97	104.4±2.04
	Minuto 180	104.2±1.60	106.3±1.41	103.3±1.23
Calcio (mg/dl)	Minuto 0	8.72±0.21	9.10±0.26	8.90±0.45
	Minuto 180	10.41±0.20 ***	10.33±0.20 **	9.71±0.25 ***
Fósforo (mg/dl)	Minuto 0	8.42±0.60	7.33±0.83	9.53±0.89
	Minuto 180	5.70±0.58 **	5.52±0.32 *	5.66±0.33 ***
Glucosa (mg/dl)	Minuto 0	125.8±6.36	114.6±10.25	115.2±5.05
	Minuto 180	138.9±6.44	133.3±8.37	130.8±5.23
Osmolalidad (mOsm/kg)	Minuto 0	335.1±3.71	330.8±5.35	330.6±4.46
	Minuto 180	301.7±3.09 ***	301.8±3.65 ***	300.2±2.21 ***

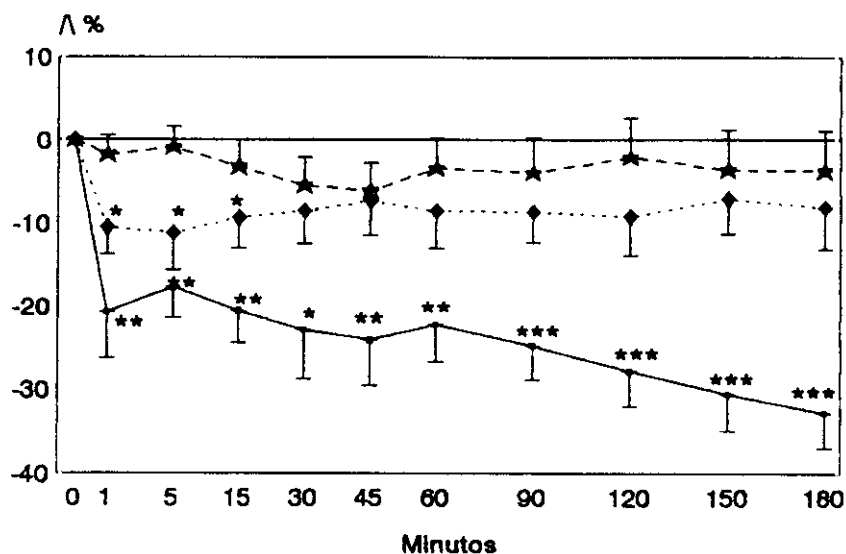
Valores expresados como media ± EEM. * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 representa la significación estadística del valor en el minuto 180 respecto al minuto 0. No hay diferencias entre grupos en ninguno de estos valores.

TABLA VIII. VALORES BIOQUIMICOS LIQUIDO CISTERNAL

		ACETATO	ACETATO+LACTATO	BICARBONATO
BUN (mg/dl)	Minuto 0	108.2±5.42	89.60±5.05	99.8±5.25
	Minuto 180	64.37±6.26 ***	56.5±5.91 ***	60.9±6.36 ***
Creatinina (mg/dl)	Minuto 0	1.65±0.07	1.37±0.05	1.60±0.10
	Minuto 180	1.57±0.11	1.21±0.06 *	1.37±0.11 **
Sodio (mmol/l)	Minuto 0	140.7±1.51	138.7±1.20	139.6±1.35
	Minuto 180	138.5±0.68	137.6±0.53	137.9±0.48
Potasio (mmol/l)	Minuto 0	2.92±0.06	2.88±0.06	2.88±0.5
	Minuto 180	2.69±0.05 *	2.70±0.01 *	2.68±0.03 **
Cloro (mmol/l)	Minuto 0	122.2±0.86	125.1±1.27	123.9±2.09
	Minuto 180	119.1±1.24	124.0±1.50	120.3±1.77
Calcio (mg/dl)	Minuto 0	4.00±0.17	4.30±0.09	4.21±0.18
	Minuto 180	3.95±0.16	4.10±0.06	4.17±0.14
Fósforo (mg/dl)	Minuto 0	2.06±0.11	2.21±0.21	1.96±0.12
	Minuto 180	1.86±0.10	2.18±0.22	1.91±0.12
Glucosa (mg/dl)	Minuto 0	77.8±3.09	71.7±6.54	76.8±3.30
	Minuto 180	90.8±4.52	85.0±5.50 *	83.5±4.16
Osmolalidad (mOsm/kg)	Minuto 0	332.4±3.90	326.8±4.16	329.2±5.28
	Minuto 180	311.6±3.30 ***	311.0±2.98 ***	309.0±3.39 ***

Valores expresados como media ± EEM. * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 representa la significación estadística del valor en el minuto 180 respecto al minuto 0. No hay diferencias entre grupos en ninguno de estos valores.

T.A.S.



T.A.D.

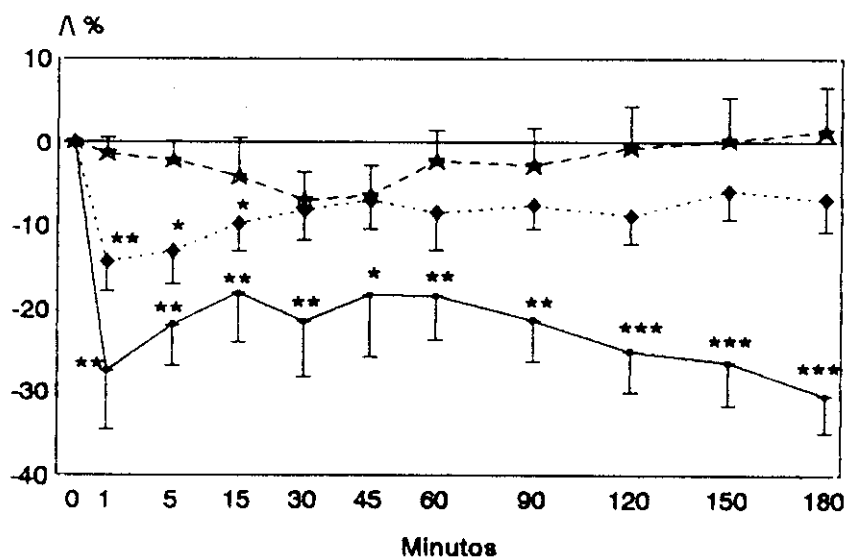
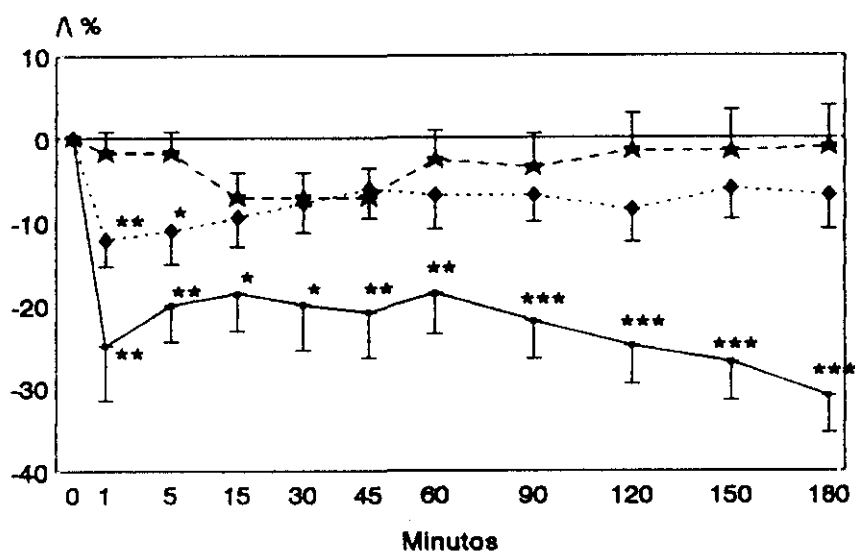


Figura 8. Evolución de la tensión arterial sistólica (TAS) y de la tensión arterial diastólica (TAD).

Símbolos: (—●—) acetato; (—◆—) acetato+lactato; (—★—) bicarbonato.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ respecto al minuto 0.

T.A.M.



R.V.S.

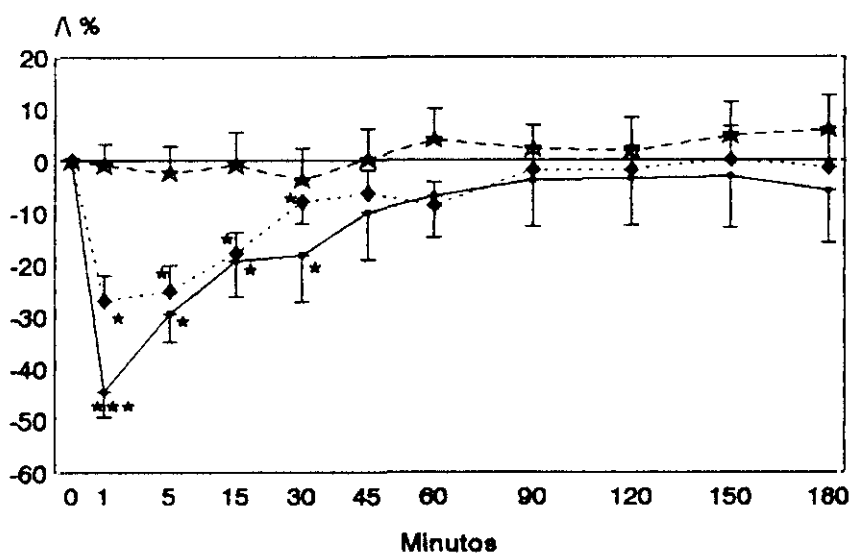
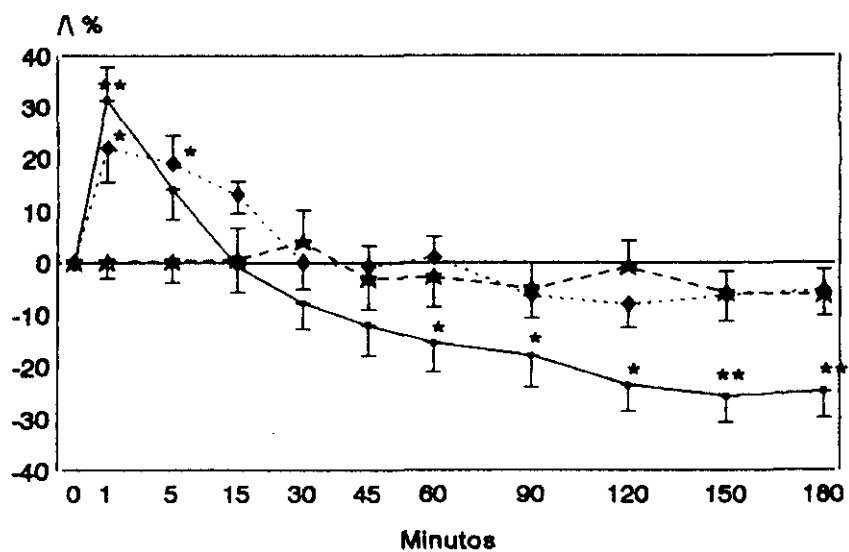


Figura 9. Evolución de la tensión arterial media (TAM) y de las resistencias vasculares sistémicas (RVS).
 Símbolos: (—●—) acetato; (·◆·) acetato+lactato; (—★—) bicarbonato.
 * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ respecto al minuto 0.

I.C.



F.C.

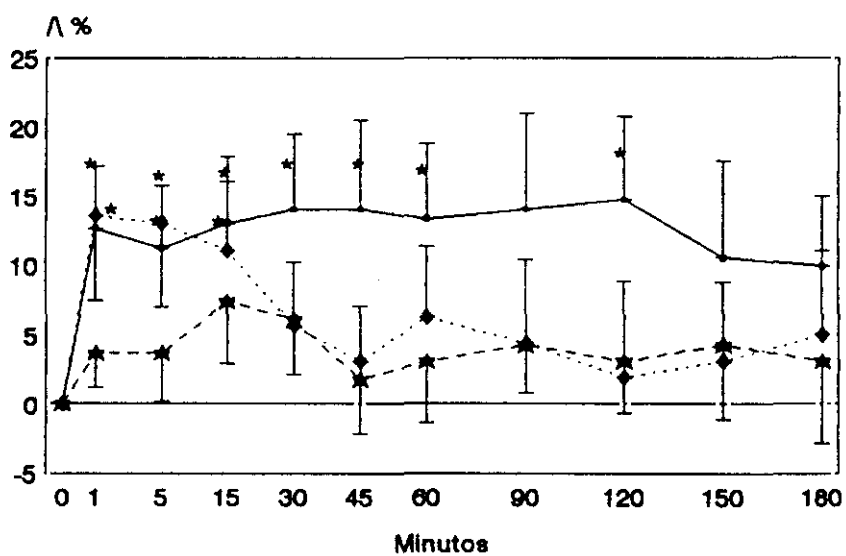
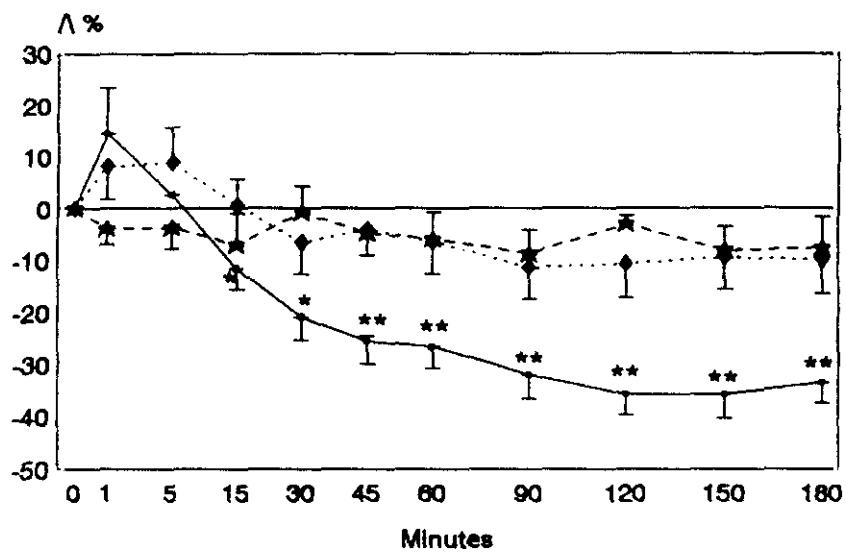


Figura 10. Evolución del índice cardiaco (IC) y de la frecuencia cardiaca (FC).

Símbolos: (●) acetato; (◆) acetato+lactato; (★) bicarbonato.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; respecto al minuto 0.

I.S.



I.T.S.V.I.

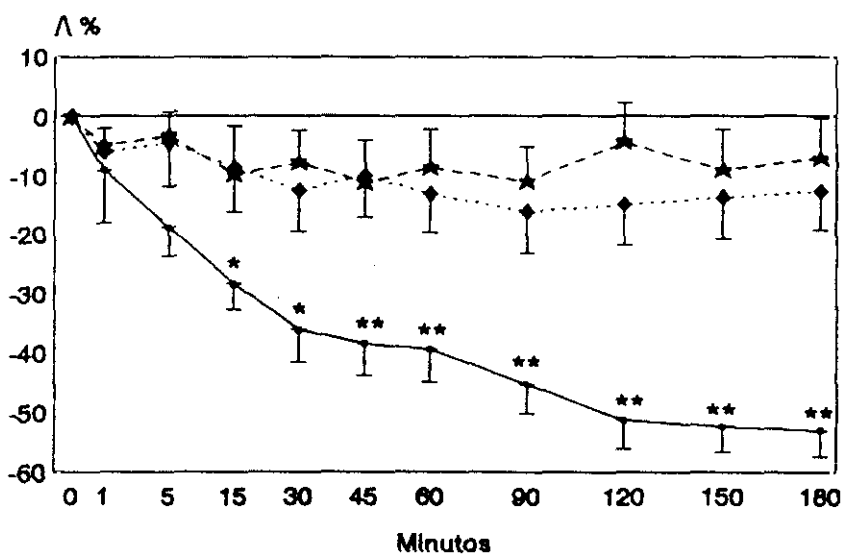
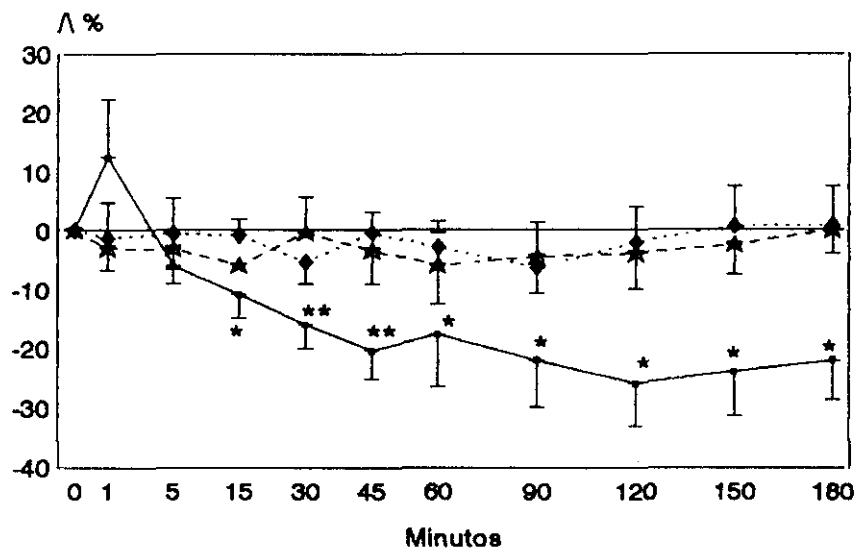


Figura 11. Evolución del índice sistólico (IS) y del índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo (ITSVI)
 Símbolos: (—●—) acetato; (---◆---) acetato+lactato; (---★---) bicarbonato.
 * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; respecto al minuto 0.

IS/PCP



ITSVI/PCP

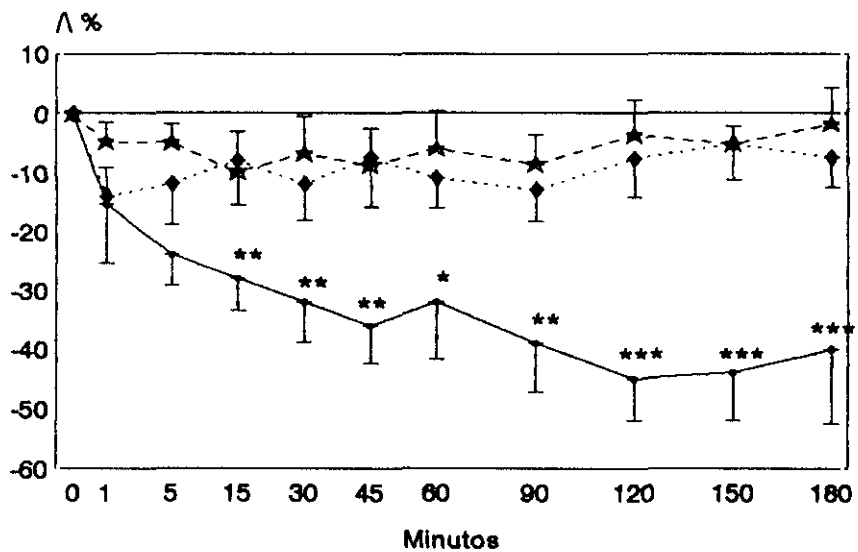


Figura 12. IS: índice sistólico; PCP: presión capilar pulmonar de enclavamiento; ITSVI índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo. Se representa la evolución de los cocientes IS/PCP e ITSVI/PCP. Símbolos: (●) acetato; (◆) acetato+lactato; (★) bicarbonato. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ respecto al minuto 0.

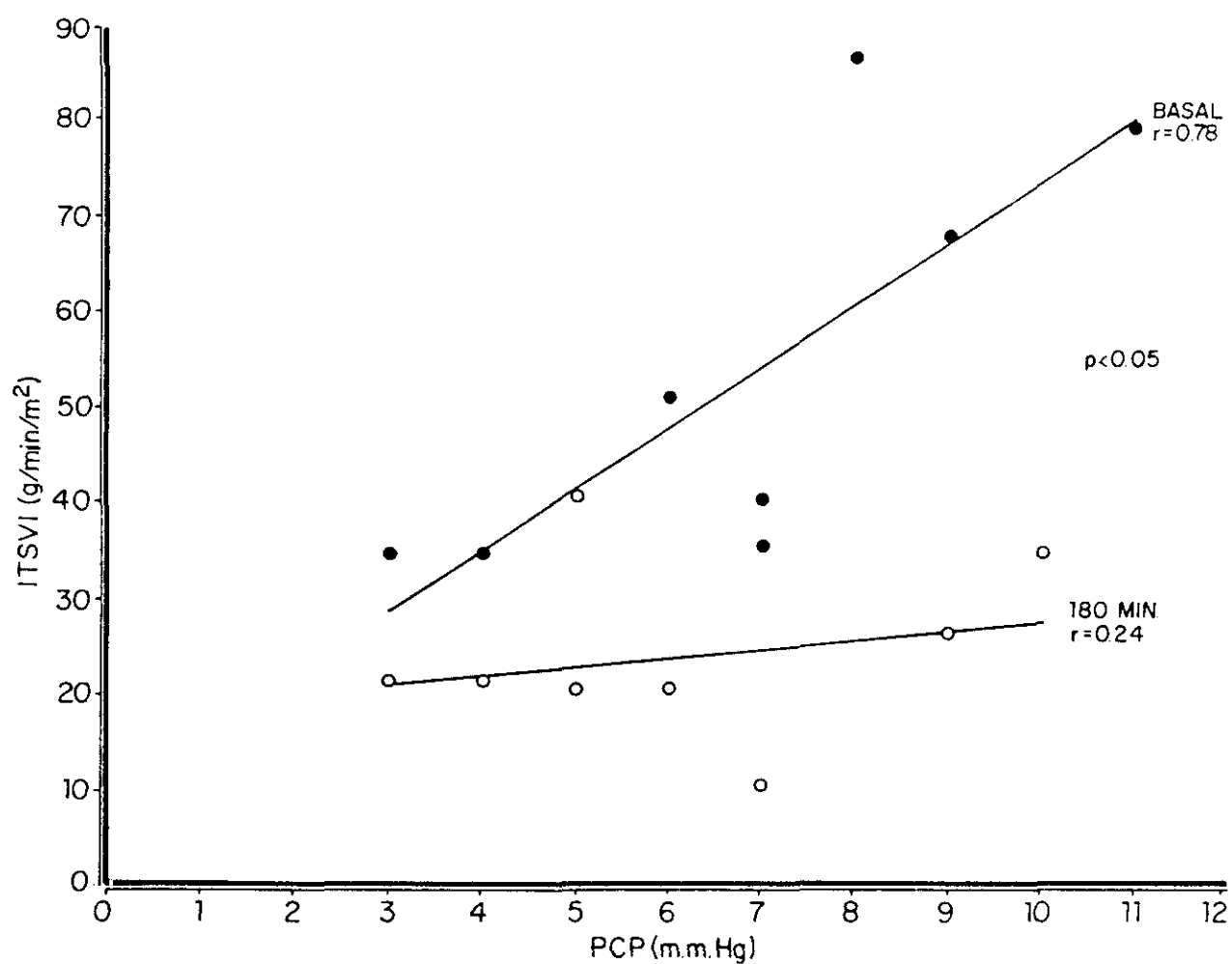


Figura 13. Grupo Acetato, curvas de función ventricular. ITSVI: Índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo; PCP: Presión capilar pulmonar de enclavamiento. Relación entre ITSVI y PCP a los 0 minutos (puntos) y a los 180 minutos (círculos).

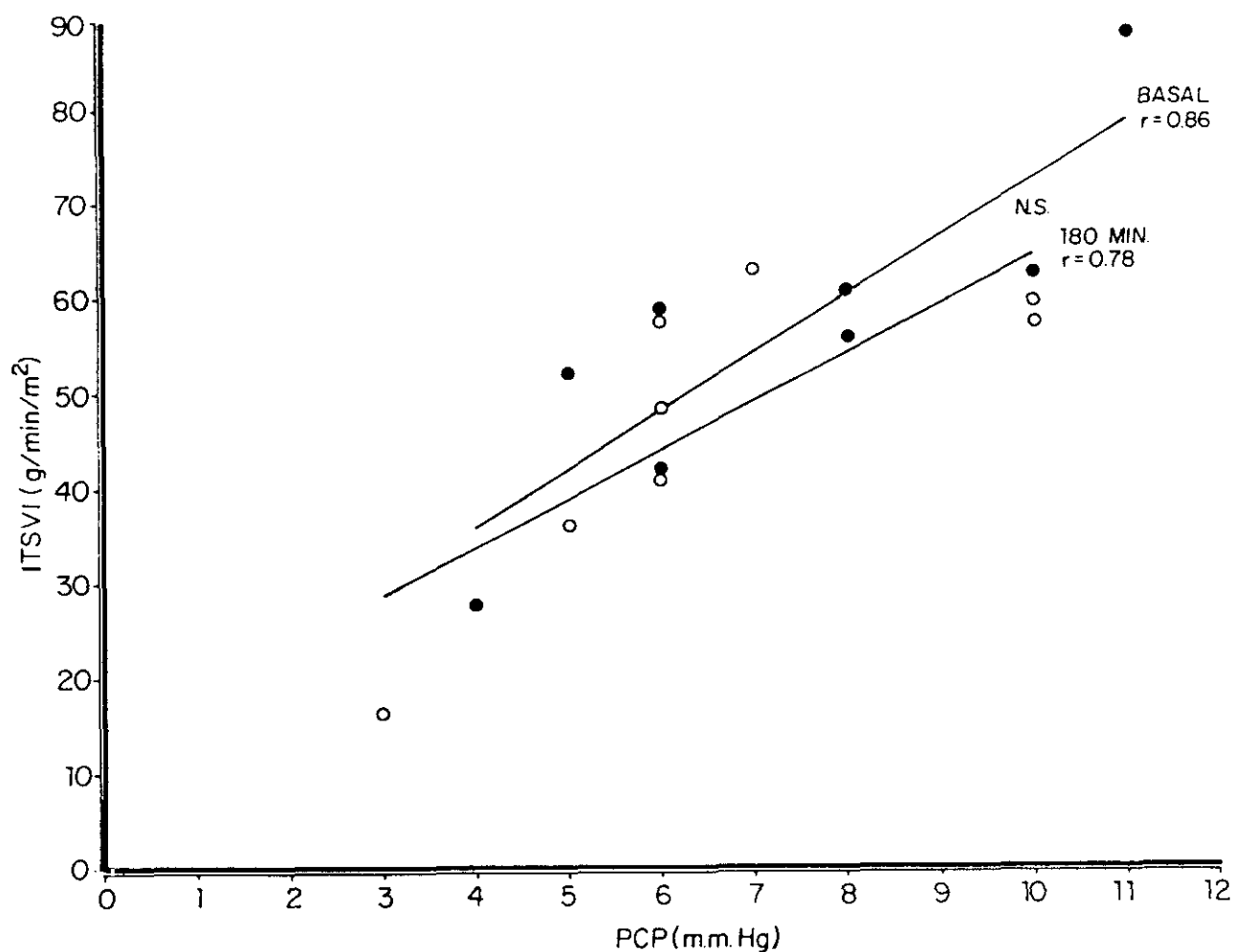


Figura 14. Grupo Acetato+Lactato, curvas de función ventricular. ITSVI: Índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo; PCP: Presión capilar pulmonar de enclavamiento. Relación entre ITSVI y PCP a los 0 minutos (puntos) y a los 180 minutos (círculos).

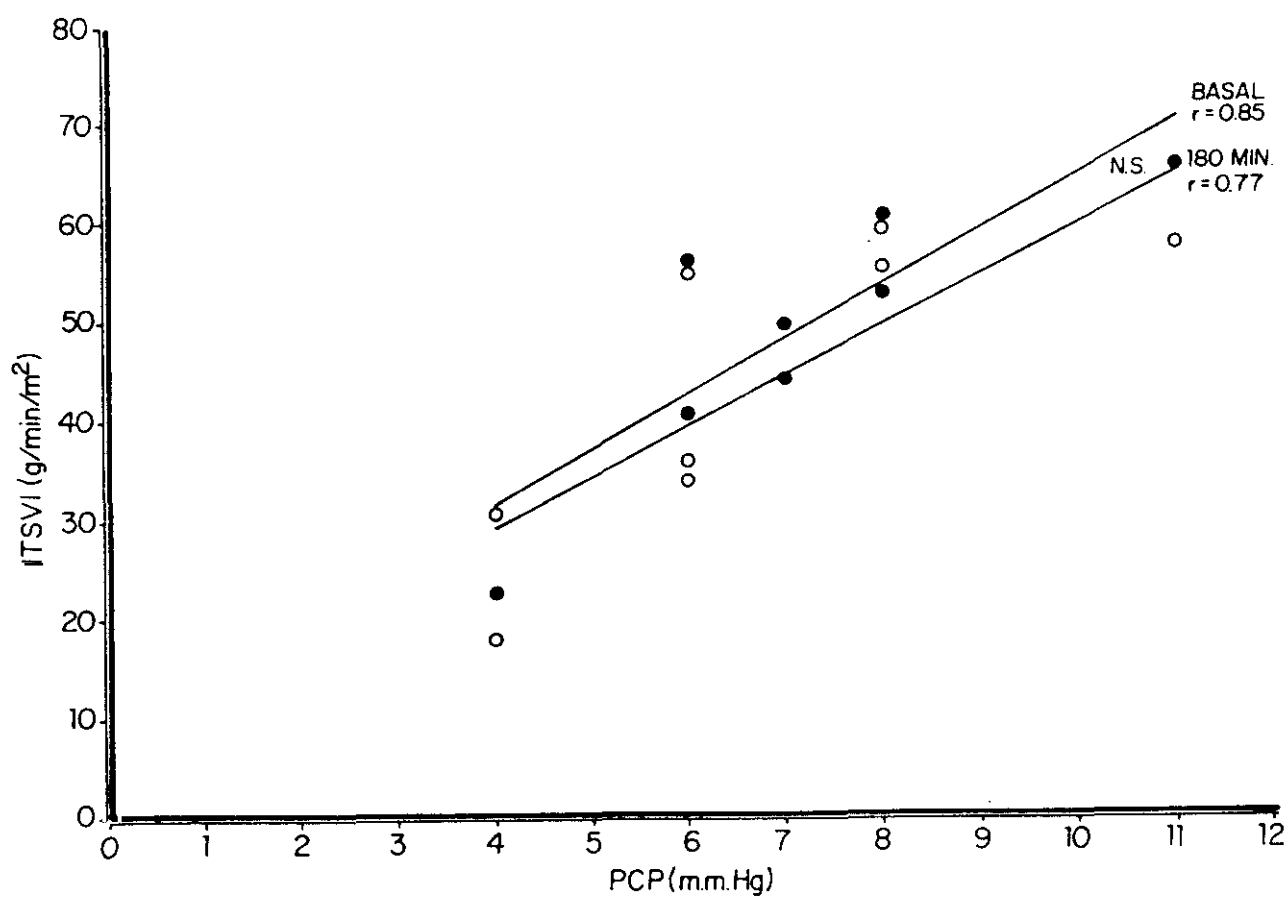
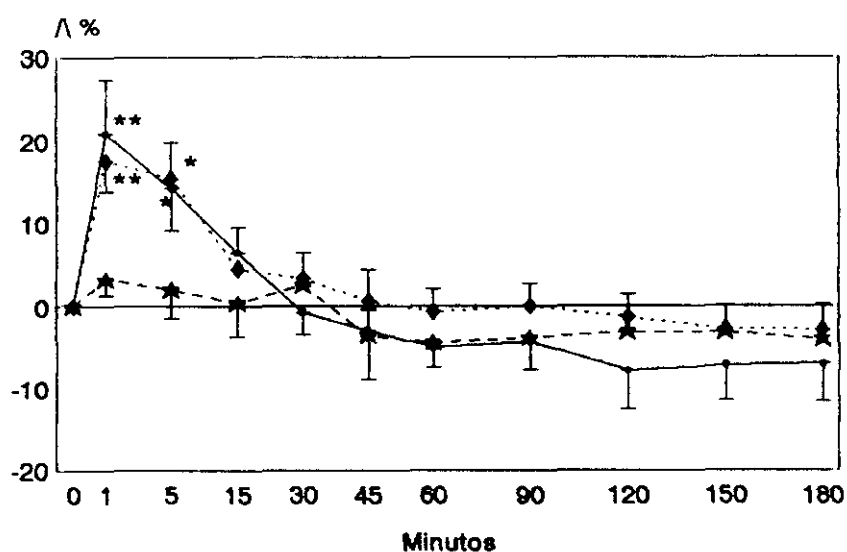


Figura 15. Grupo Bicarbonato, curvas de función ventricular. ITSVI: Índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo; PCP: Presión capilar pulmonar de enclavamiento. Relación entre ITSVI y PCP a los 0 minutos (puntos) y a los 180 minutos (círculos).

P.S.A.P.



P.D.A.P.

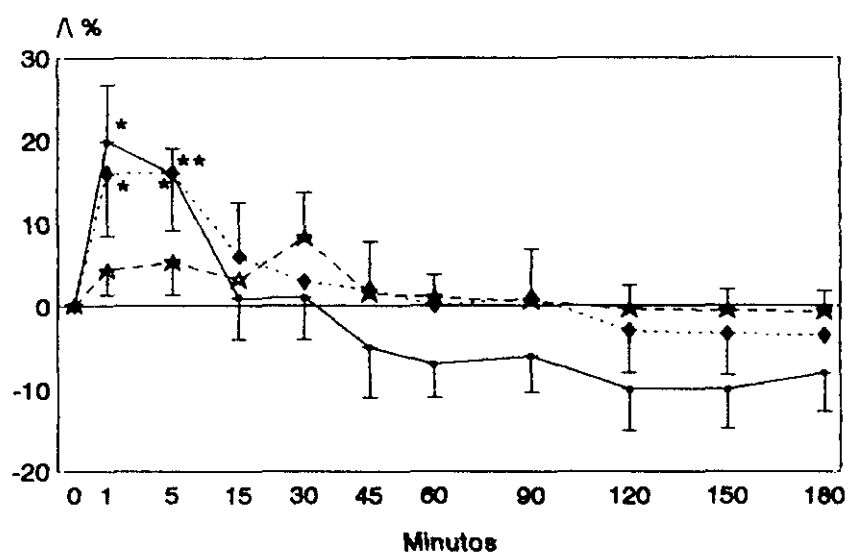
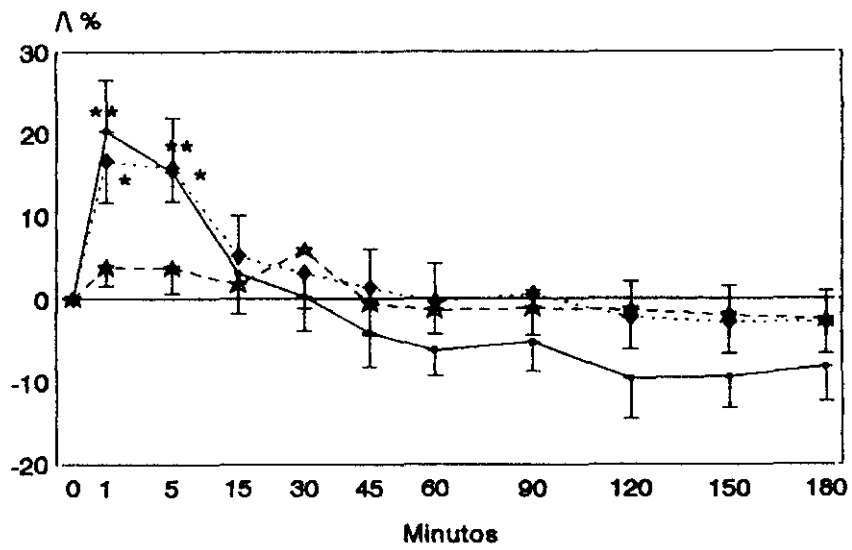


Figura 16. Evolución de la presión sistólica en arteria pulmonar (PSAP) y de la presión diastólica en arteria pulmonar (PDAP).
 Símbolos: (●) acetato; (◆) acetato+lactato; (★) bicarbonato.
 * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ respecto al minuto 0.

P.M.A.P.



R.V.P.

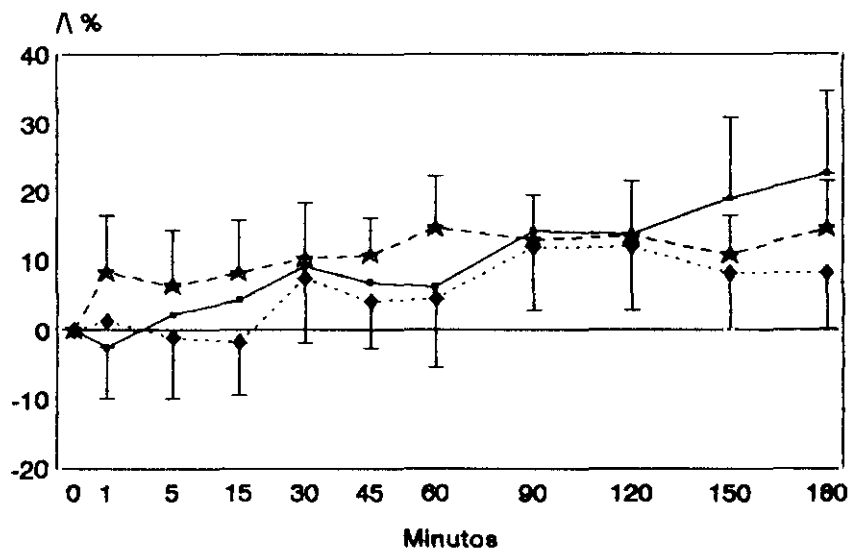
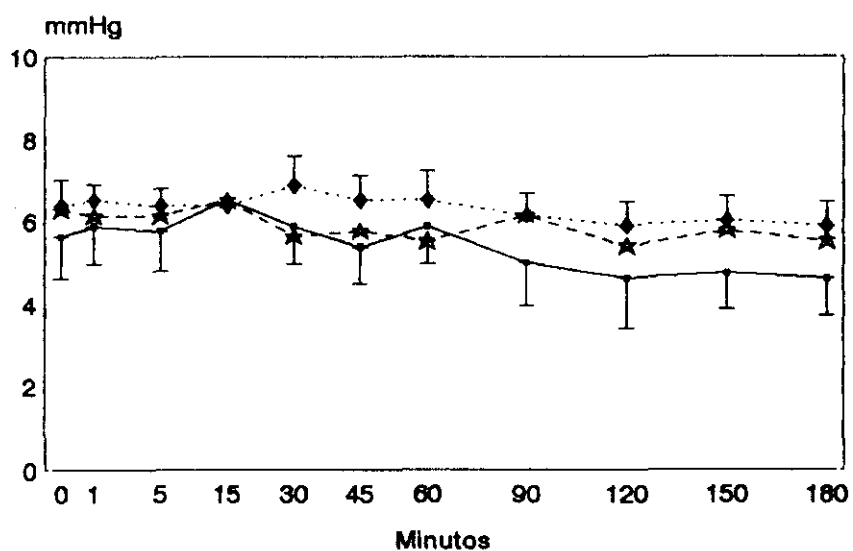


Figura 17. Evolución de la presión media en arteria pulmonar (PMAP) y de las resistencias vasculares pulmonares (RVP).

Símbolos: (—) acetato; (◆) acetato+lactato; (★) bicarbonato.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ respecto al minuto 0.

P.V.C.



P.C.P.

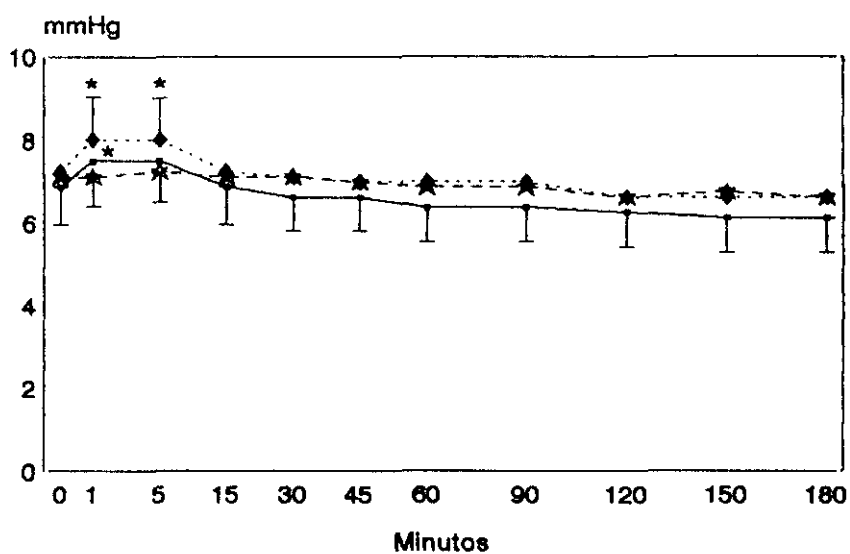
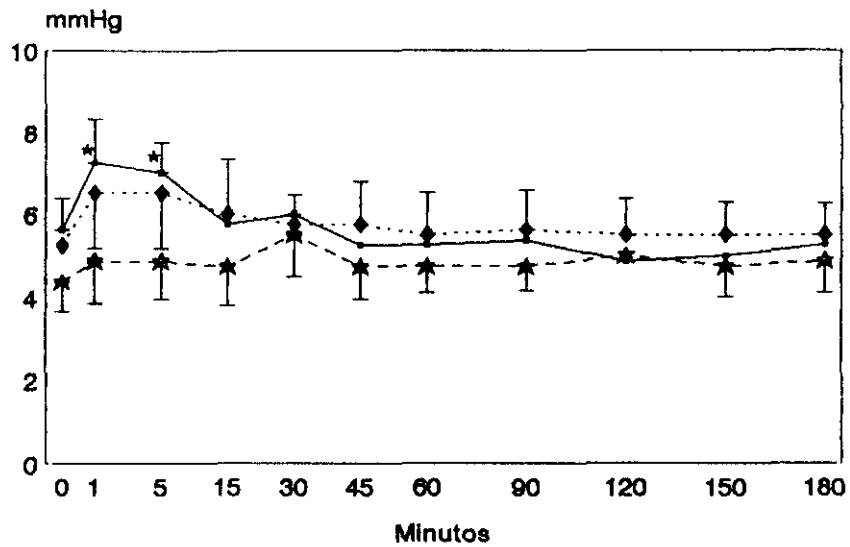


Figura 18. Evolución de la presión venosa central (PVC), y de la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCP).

Símbolos: (●) acetato; (◆) acetato+lactato; (★) bicarbonato.

* $p < 0.05$; respecto al minuto 0.

G.P.



I.T.S.V.D.

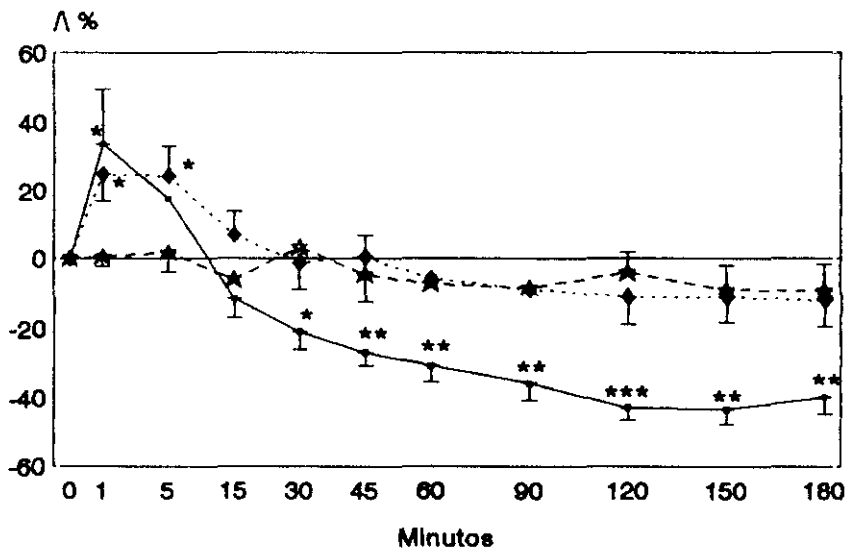
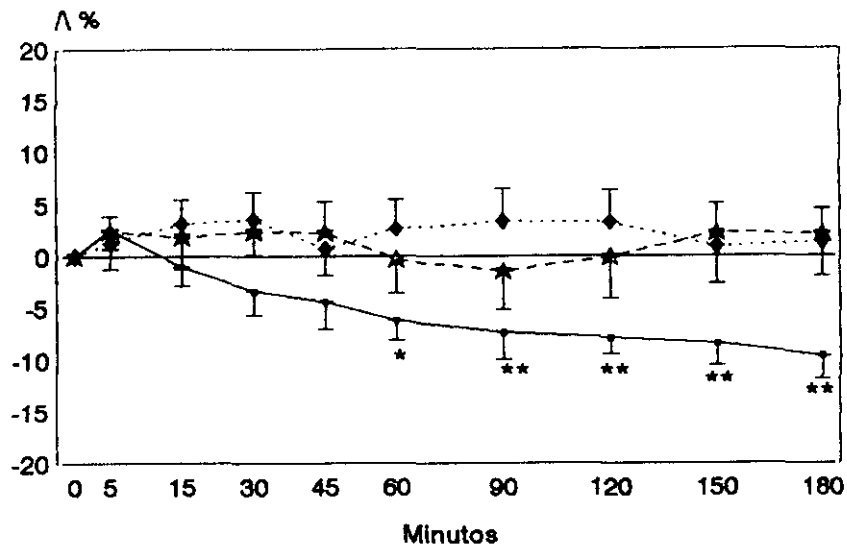


Figura 19. Evolución del gradiente precapilar (GP) y del índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho (ITSVD).
 Símbolos: (—●—) acetato; (---◆---) acetato+lactato; (....★....) bicarbonato.
 * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ respecto al minuto 0.

PaO2



PAO2

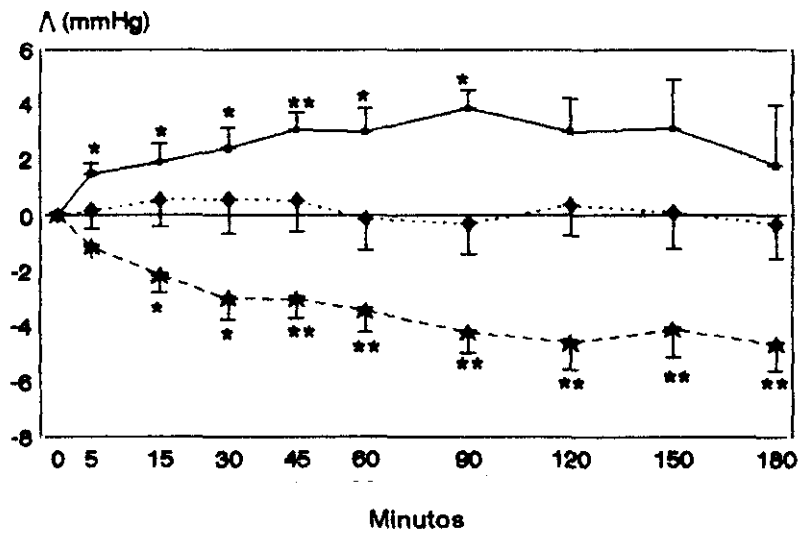
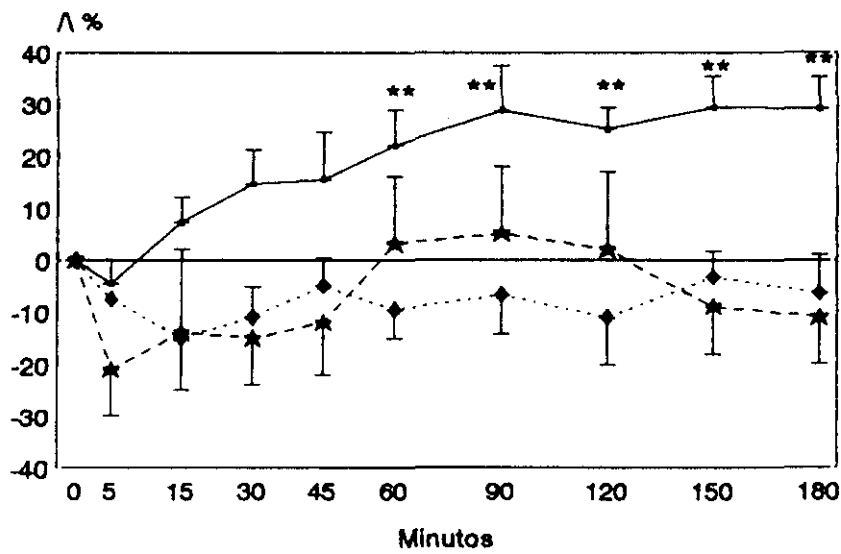


Figura 20. Evolución de la presión arterial de oxígeno (PaO2) y de la presión alveolar de oxígeno (PAO2).
 Símbolos: (—●—) acetato; (—◆—) acetato+lactato; (—★—) bicarbonato.
 * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; respecto al minuto 0.

D (A-a)O₂



D (a-v)O₂

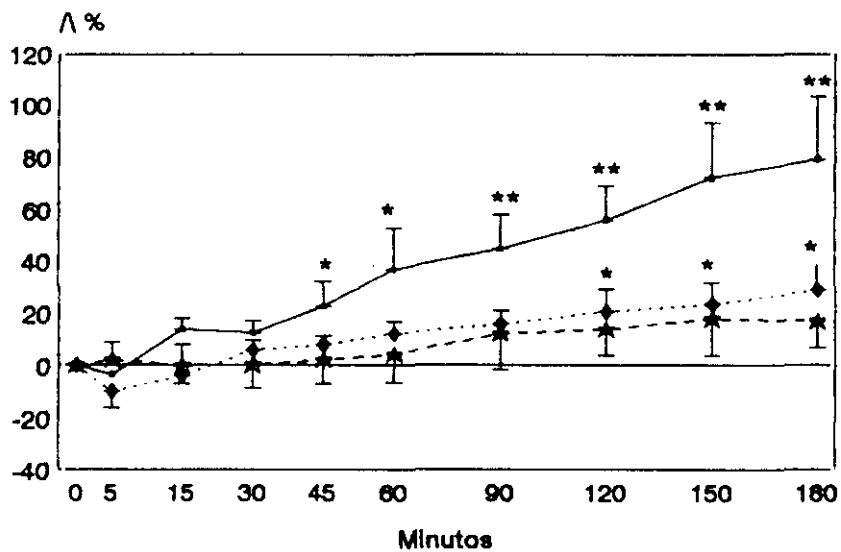
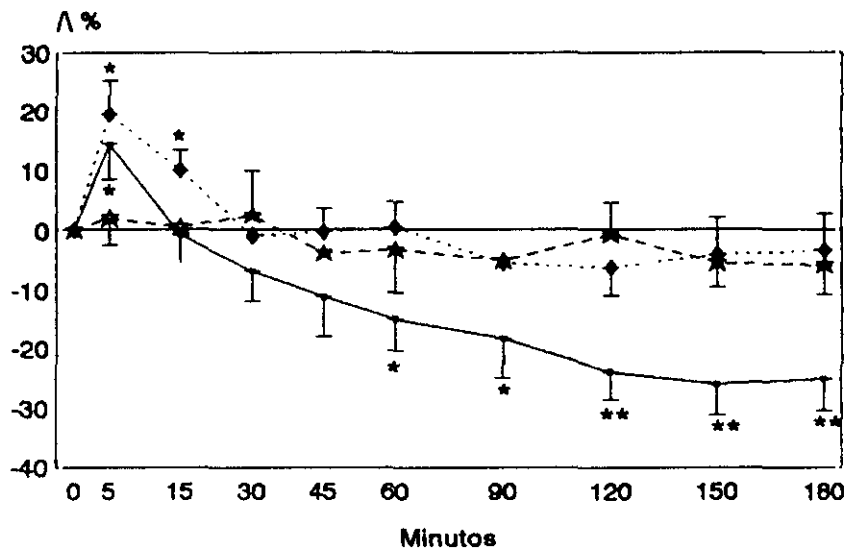


Figura 21. Evolución de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno [D(A-a)O₂] y de la diferencia arterio-venosa de oxígeno [D(a-v)O₂]. Símbolos: (—●—) acetato; (-◆-) acetato+lactato; (-★-) bicarbonato. * p<0.05; ** p<0.01; respecto al minuto 0.

DO2



VO2

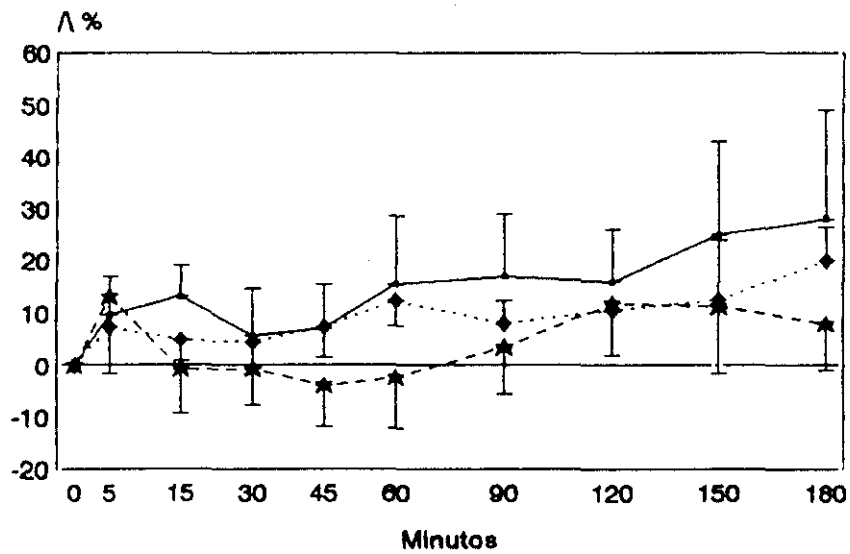
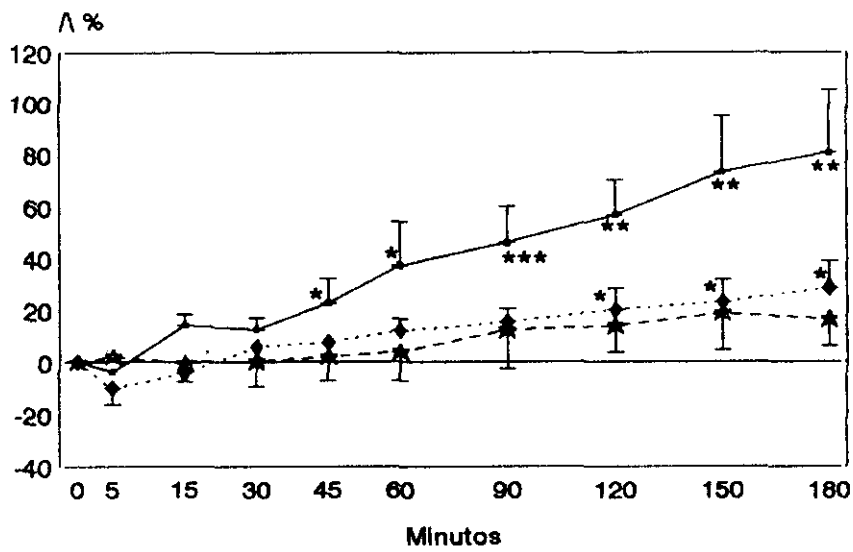


Figura 22. Evolución del aporte hístico de oxígeno (DO2) y del consumo de oxígeno (VO2).

Símbolos: (- - -) acetato; (· - ·) acetato+lactato; (- * -) bicarbonato.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; respecto al minuto 0.

C.E.



Qs/Qt (%)

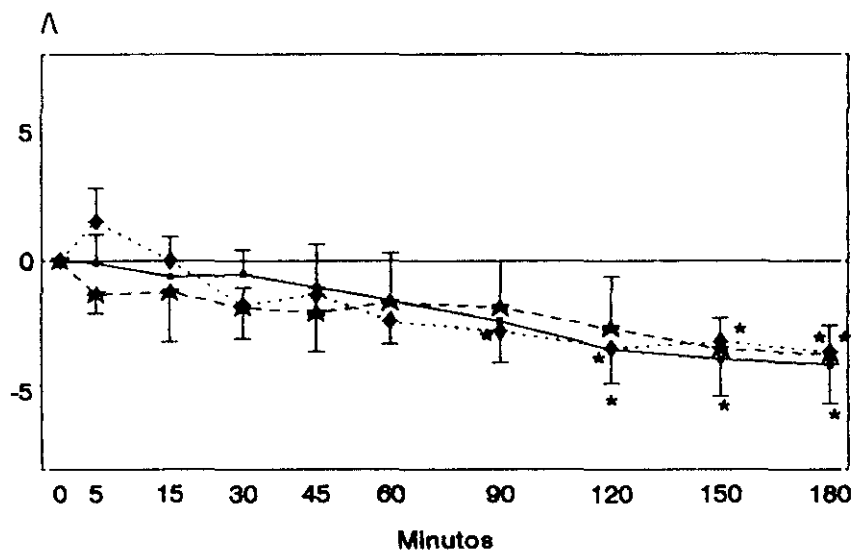
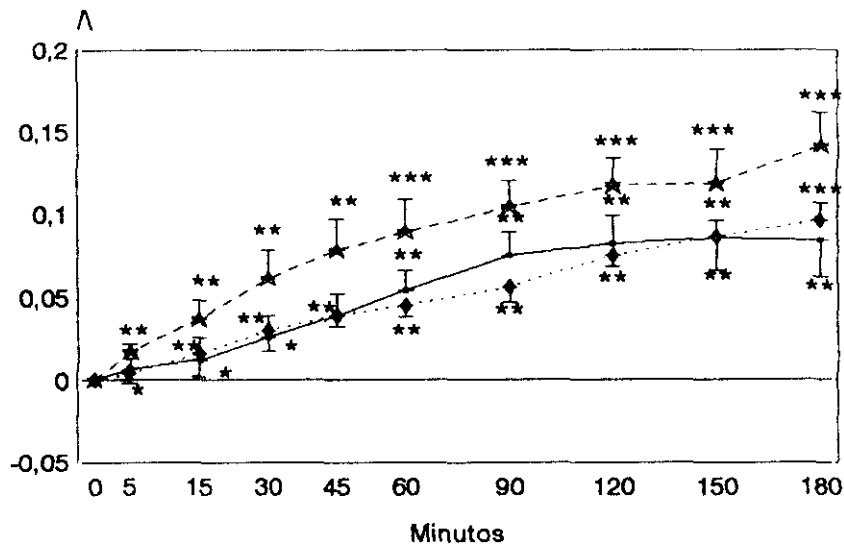


Figura 23. Evolución del coeficiente de extracción de oxígeno (CE) y del shunt derecho-izquierdo (Qs/Qt).
 Símbolos: (—●—) acetato; (—◆—) acetato+lactato; (—★—) bicarbonato.
 * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ respecto al minuto 0.

pH



HCO₃⁻

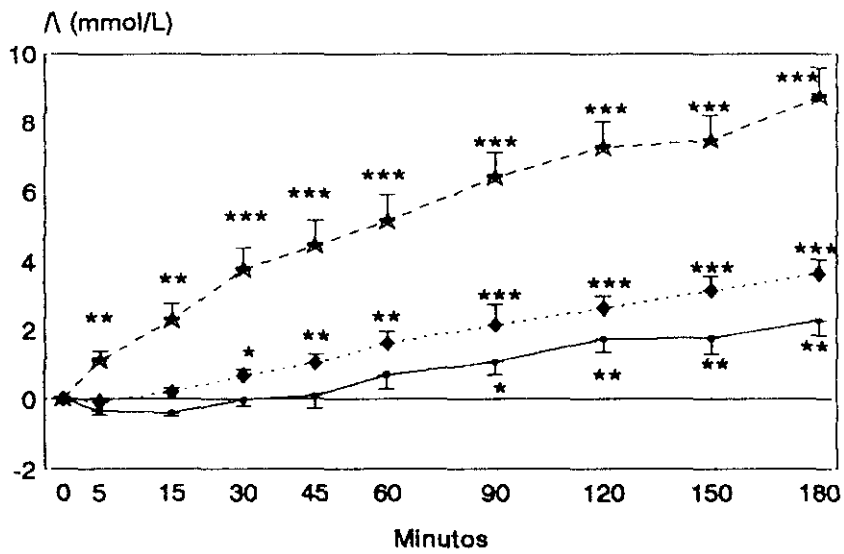


Figura 24. Evolución del pH y HCO₃⁻ arteriales.
 Símbolos: (●) acetato; (◆) acetato+lactato; (★) bicarbonato.
 * p<0.05; ** p<0.01; *** p< 0.001 respecto al minuto 0.

PaCO₂

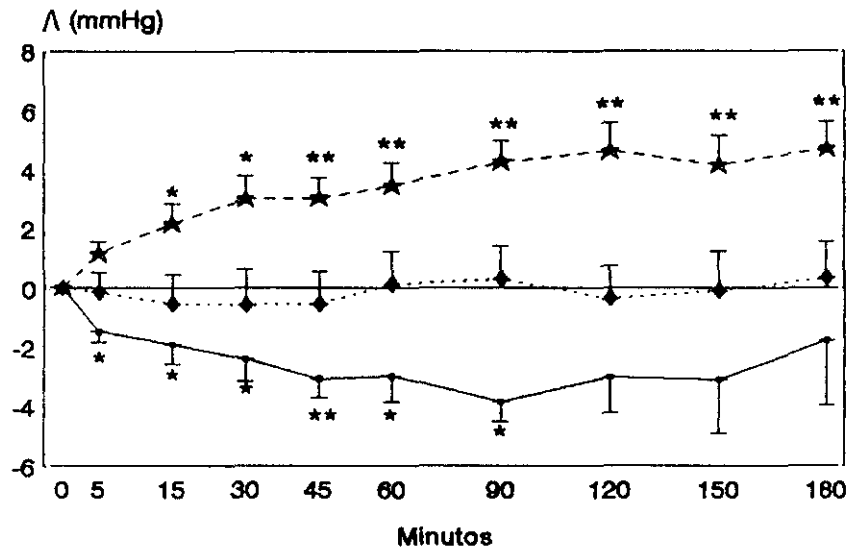


Figura 25. Evolución de la presión arterial de CO₂.
 Símbolos: (—) acetato; (◆) acetato+lactato; (★) bicarbonato.
 * p<0.05; ** p<0.01; respecto al minuto 0.

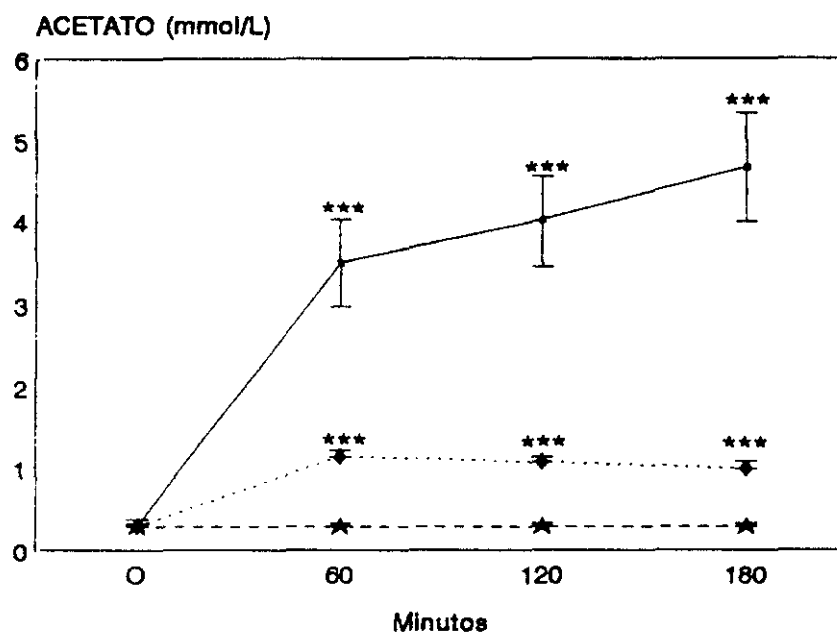


Figura 26. Concentración plasmática de acetato.
 Símbolos: (-●-) acetato; (.◆-) acetato+lactato; (☆-) bicarbonato.
 *** $p < 0.001$ respecto al minuto 0.

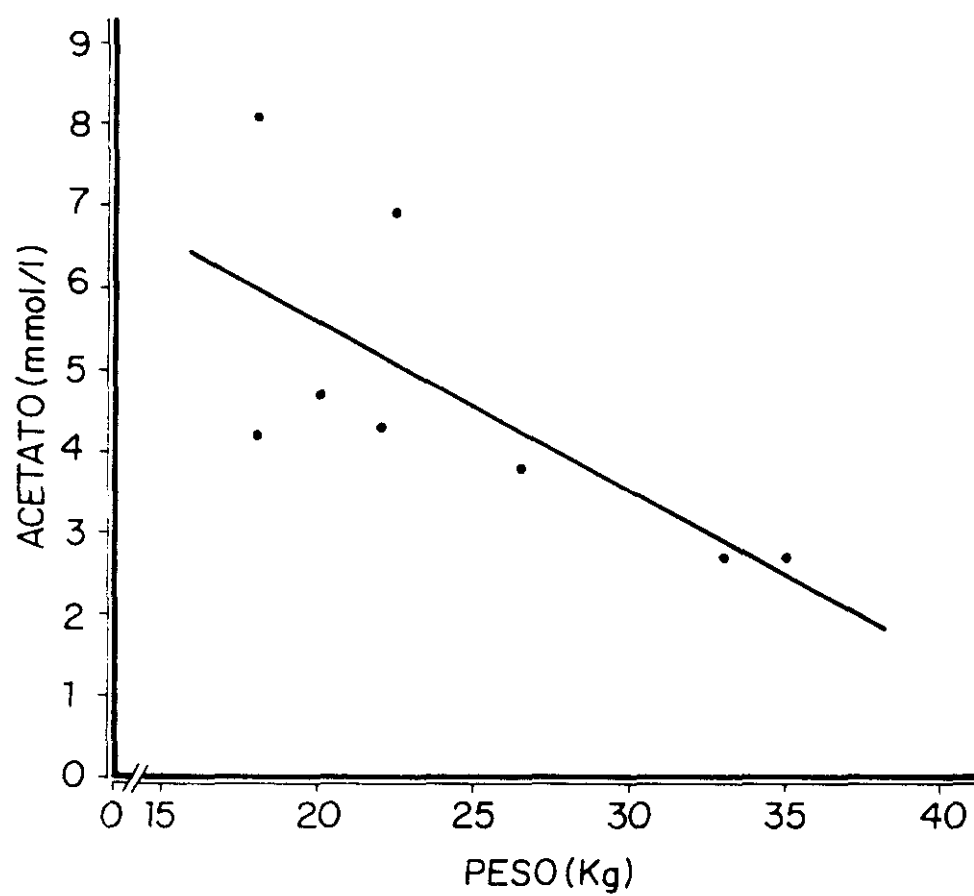


Figura 27. Grupo Acetato. Relación entre niveles plasmáticos de acetato y peso a los 180 minutos de la hemodiálisis. $r=0.71$; $p<0.05$.

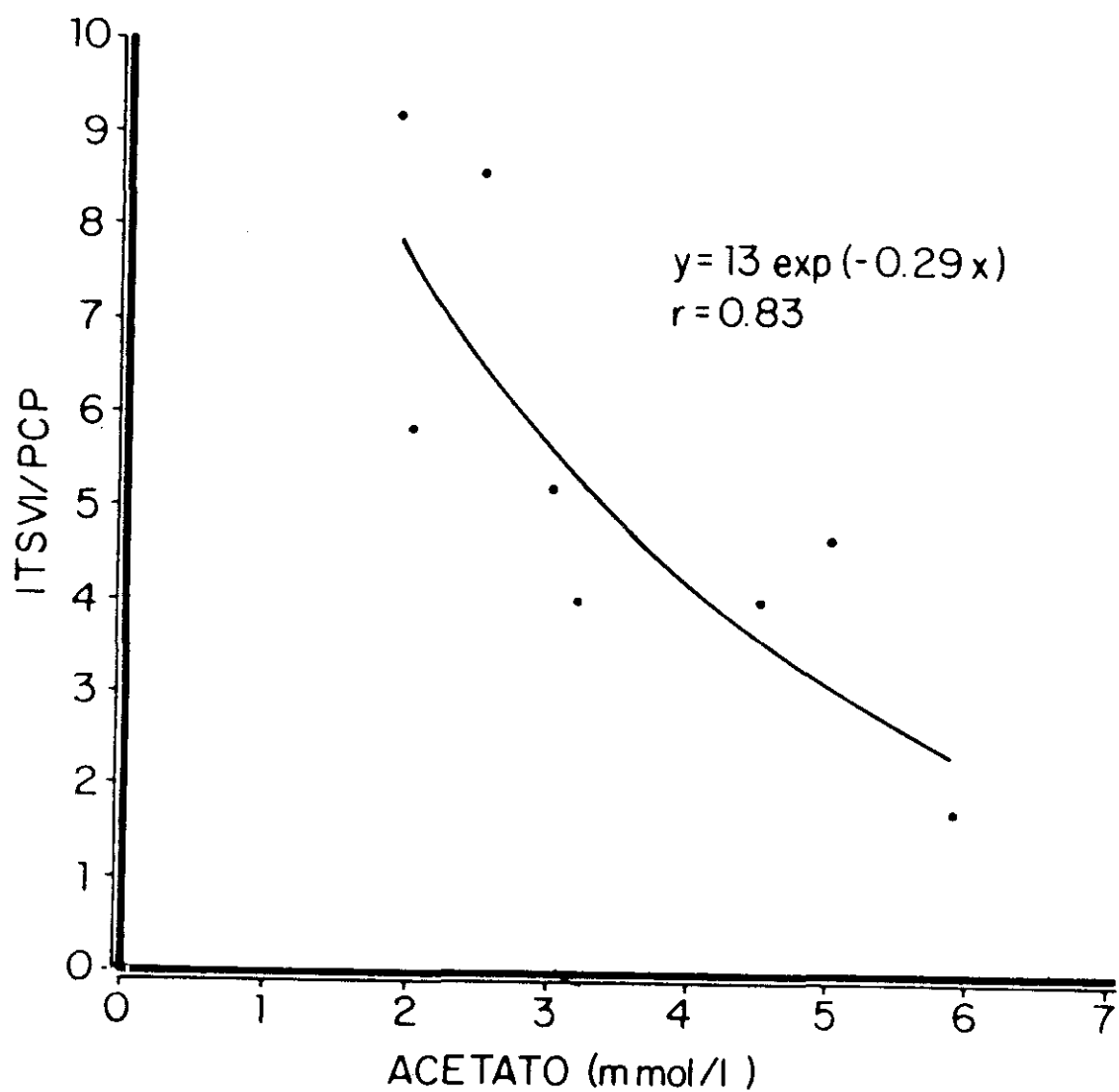


Figura 28. Grupo Acetato. ITSVI: índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo; PCP: presión capilar pulmonar de enclavamiento. Relación entre niveles plasmáticos de acetato y cociente ITSVI/PCP en el minuto 60 de la hemodiálisis.

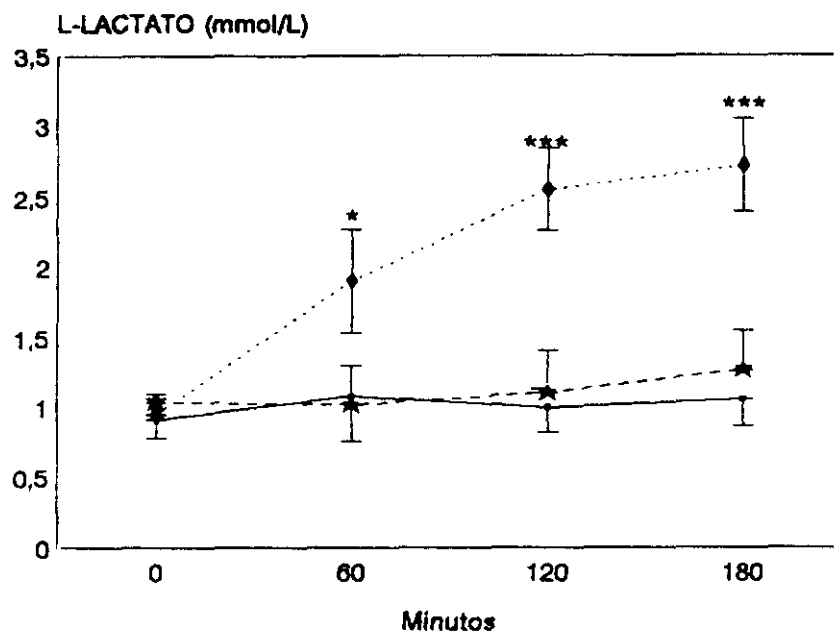


Figura 29. Concentración plasmática de L-lactato.
 Símbolos: (—●—) acetato; (··◆··) acetato+lactato; (—★—) bicarbonato.
 * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ respecto al minuto 0.

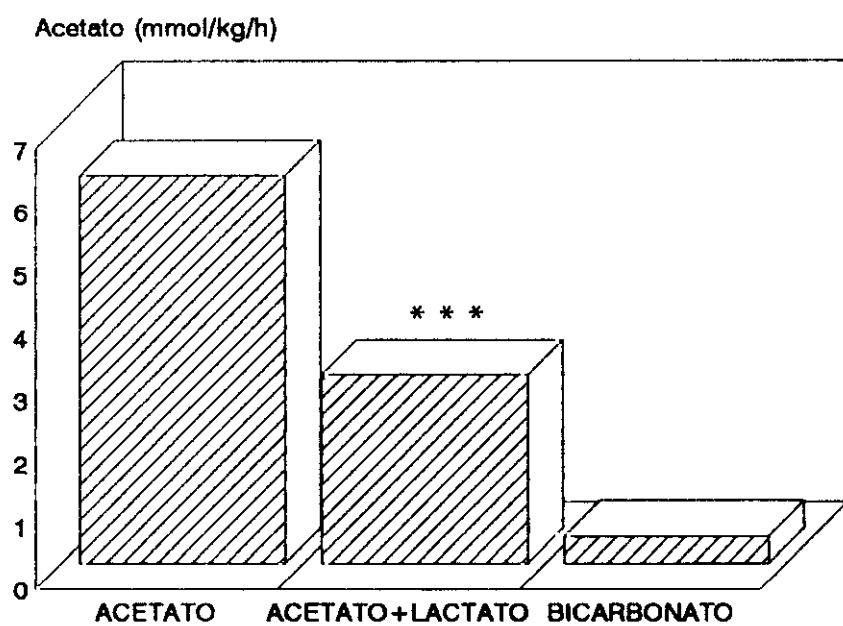
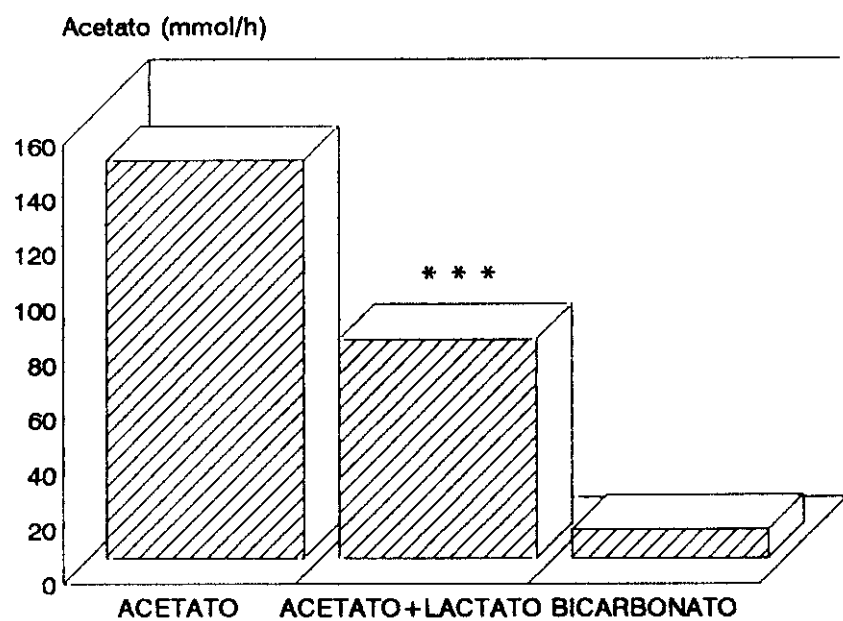


Figura 30. Balance de masas de acetato. *** $p < 0.001$ expresa la diferencia entre los grupos acetato y acetato+lactato

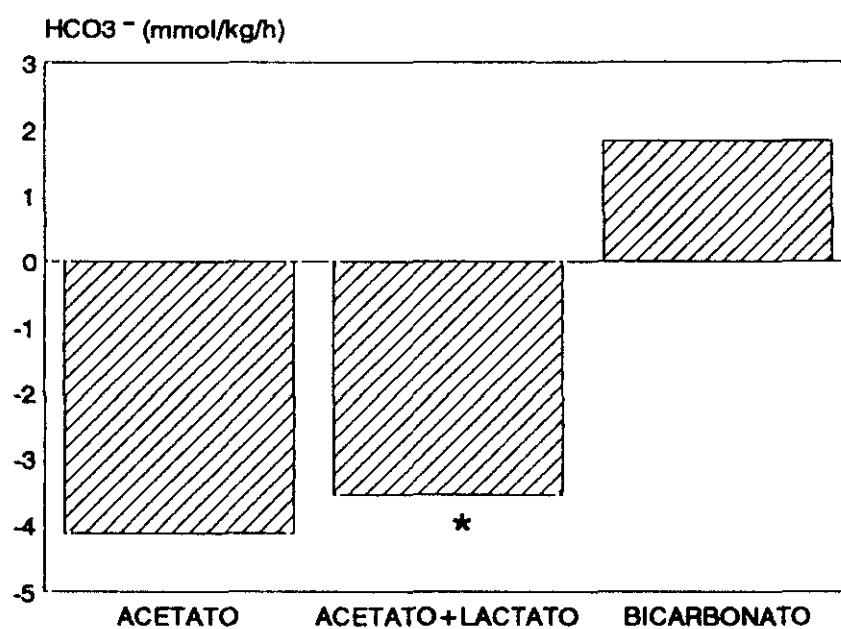
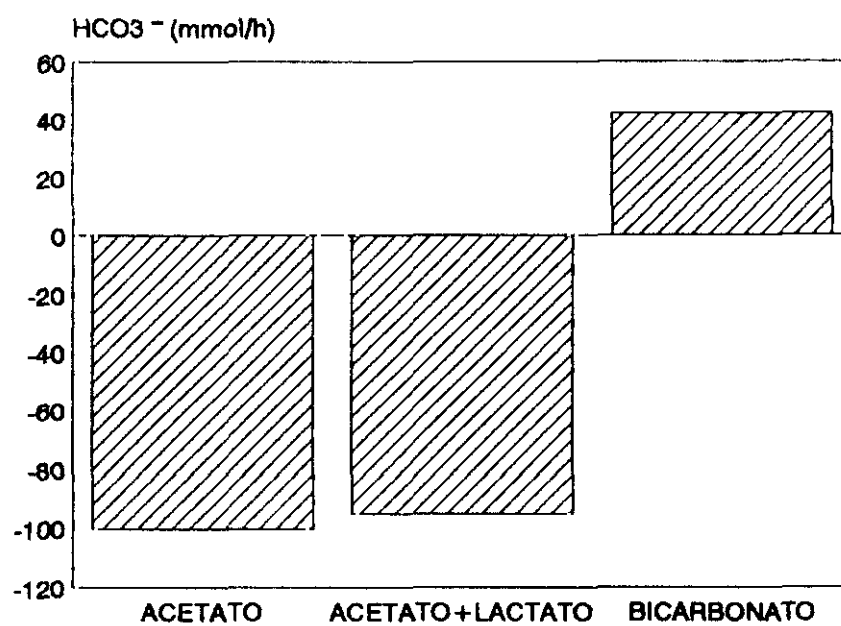


Figura 31. Balance de masas de bicarbonato. * $p < 0.05$ expresa la diferencia entre los grupos acetato y acetato+lactato.

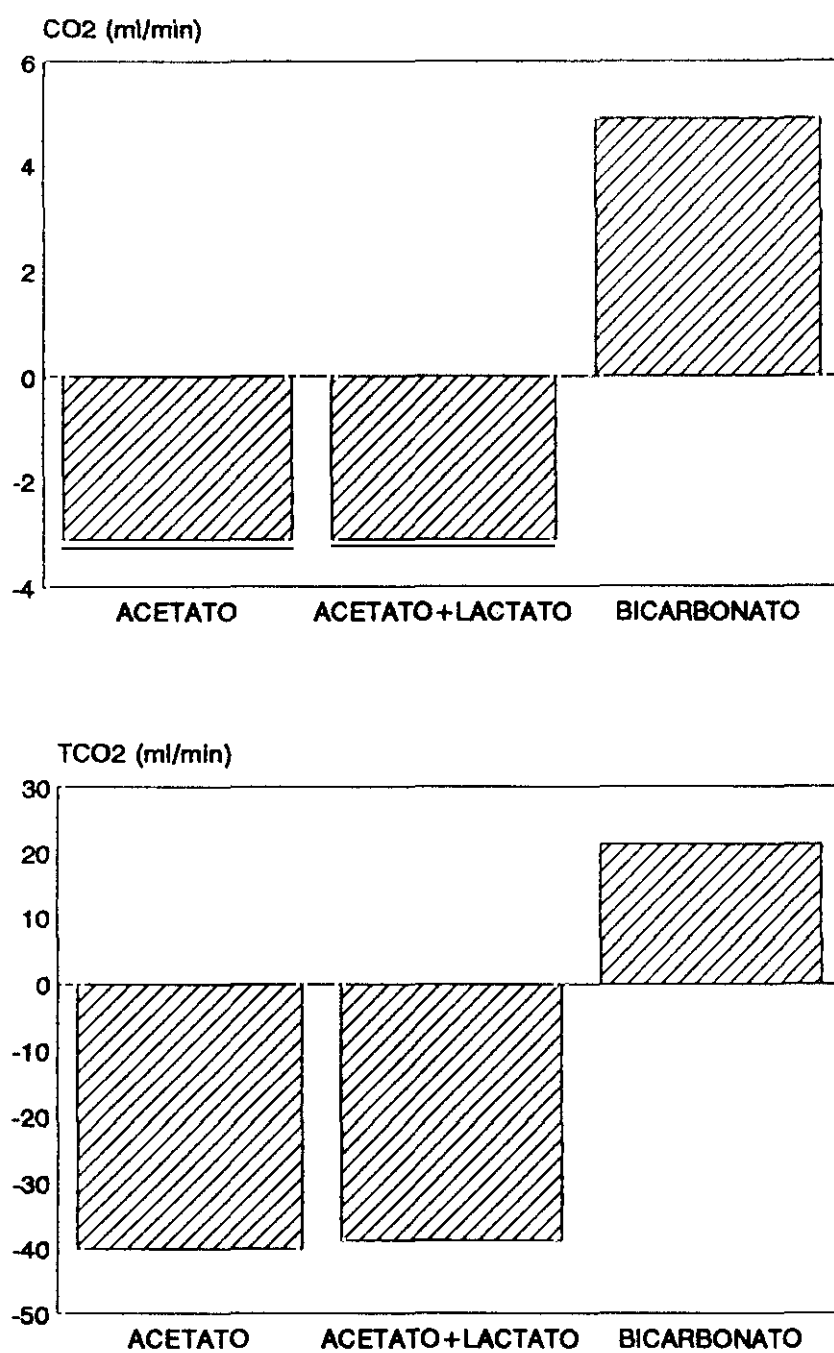
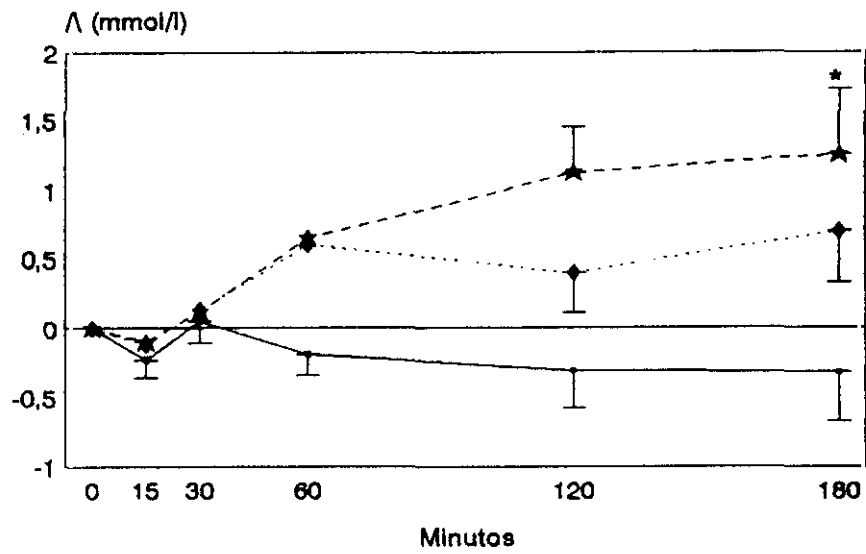


Figura 32. Balance de masas de CO2 disuelto en forma gaseosa (Gráfica superior) y del contenido total de CO2 (Gráfica inferior).

HCO₃⁻ (LC)



PCO₂ (LC)

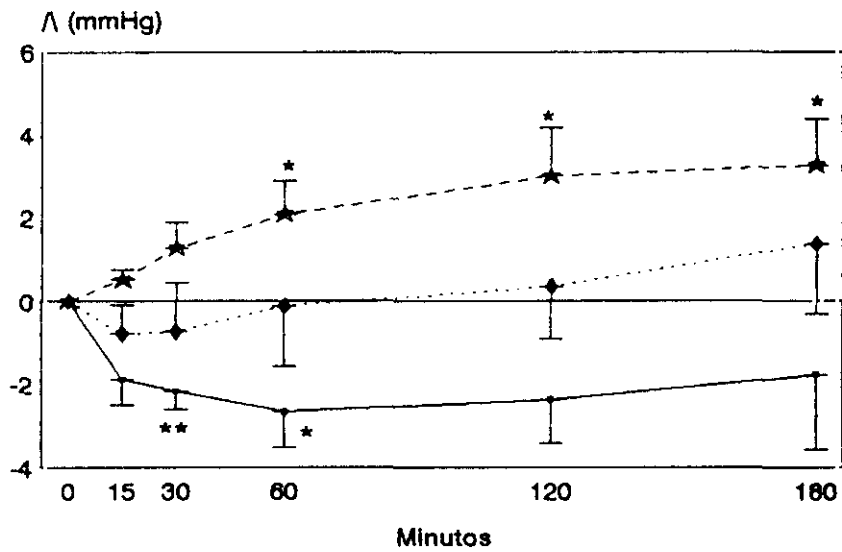


Figura 33. Evolución del HCO₃⁻ y presión de CO₂ en el líquido cisternal. Símbolos: (—●—) acetato; (··◆··) acetato+lactato; (---★---) bicarbonato. * p < 0.05; ** p < 0.01 respecto al minuto 0.

pH (LC)

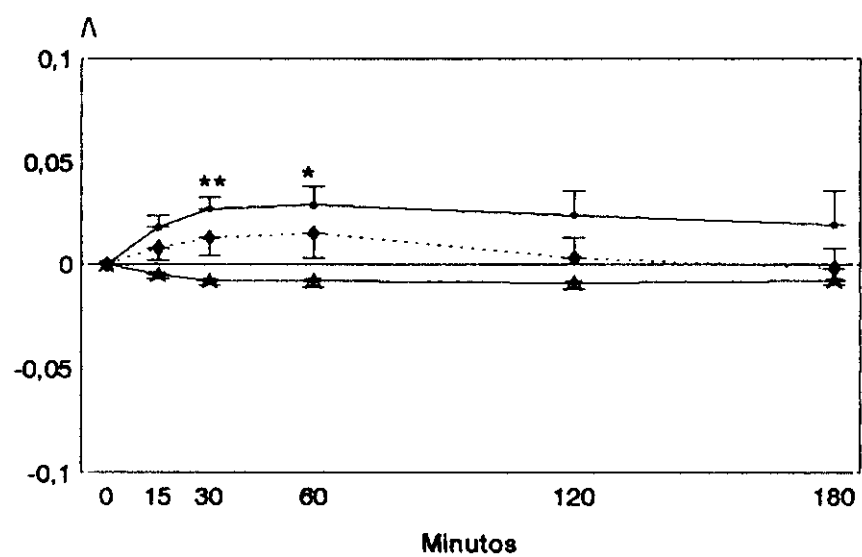


Figura 34. Evolución del pH en el líquido cisternal.
 Símbolos: (—) acetato; (◆) acetato+lactato; (★) bicarbonato.
 * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ respecto al minuto 0.

PO2 (LC)

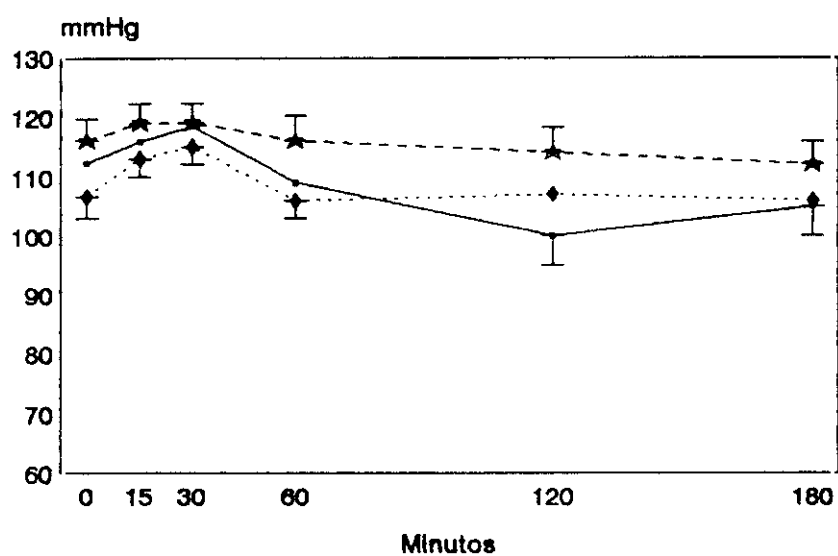


Figura 35. Evolución de la presión de oxígeno en el líquido cisternal. Símbolos: (-•-) acetato; (-◆-) acetato+lactato; (-★-) bicarbonato.

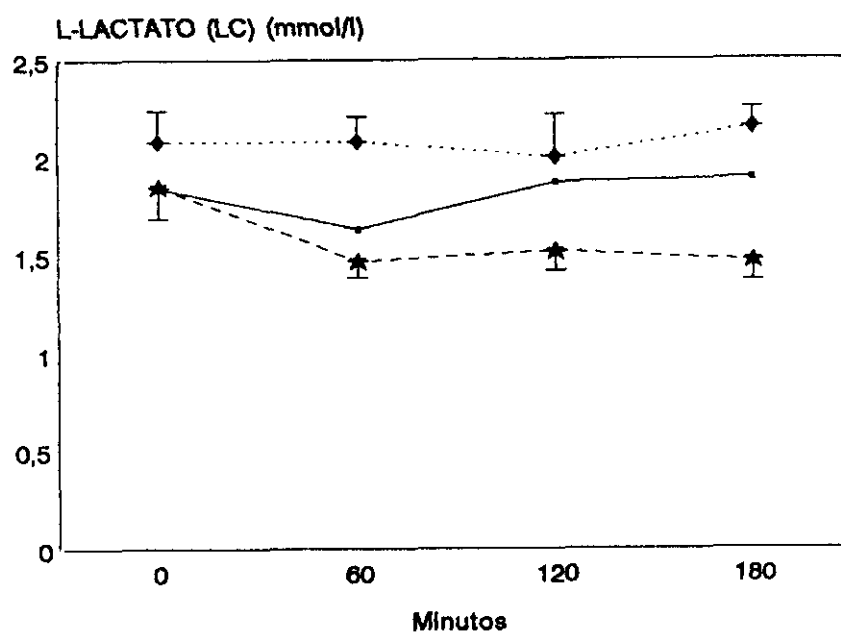


Figura 36. Concentración de L-lactato en el líquido cisternal.
Símbolos: (●) acetato; (◆) acetato+lactato; (★) bicarbonato.

ACETATO

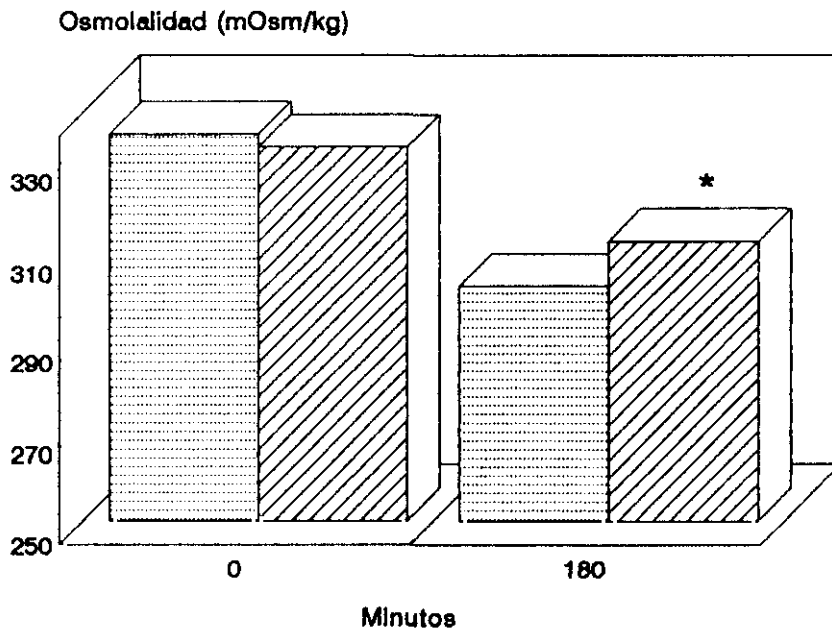
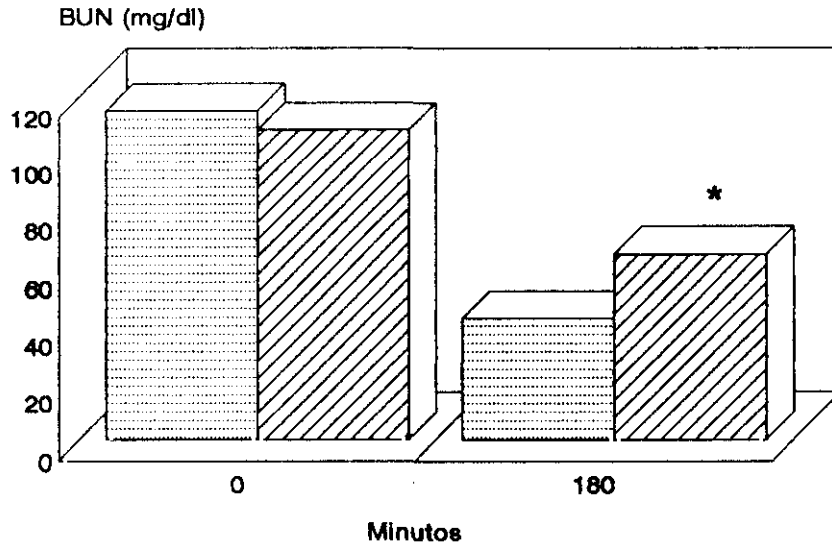


Figura 37. Grupo Acetato. Concentración de BUN y osmolalidad en plasma (fondo punteado) y en líquido cisternal (fondo con líneas oblicuas), a los 0 y 180 minutos de la hemodiálisis. * $p < 0.05$ respecto a plasma en el minuto 180.

ACETATO + LACTATO

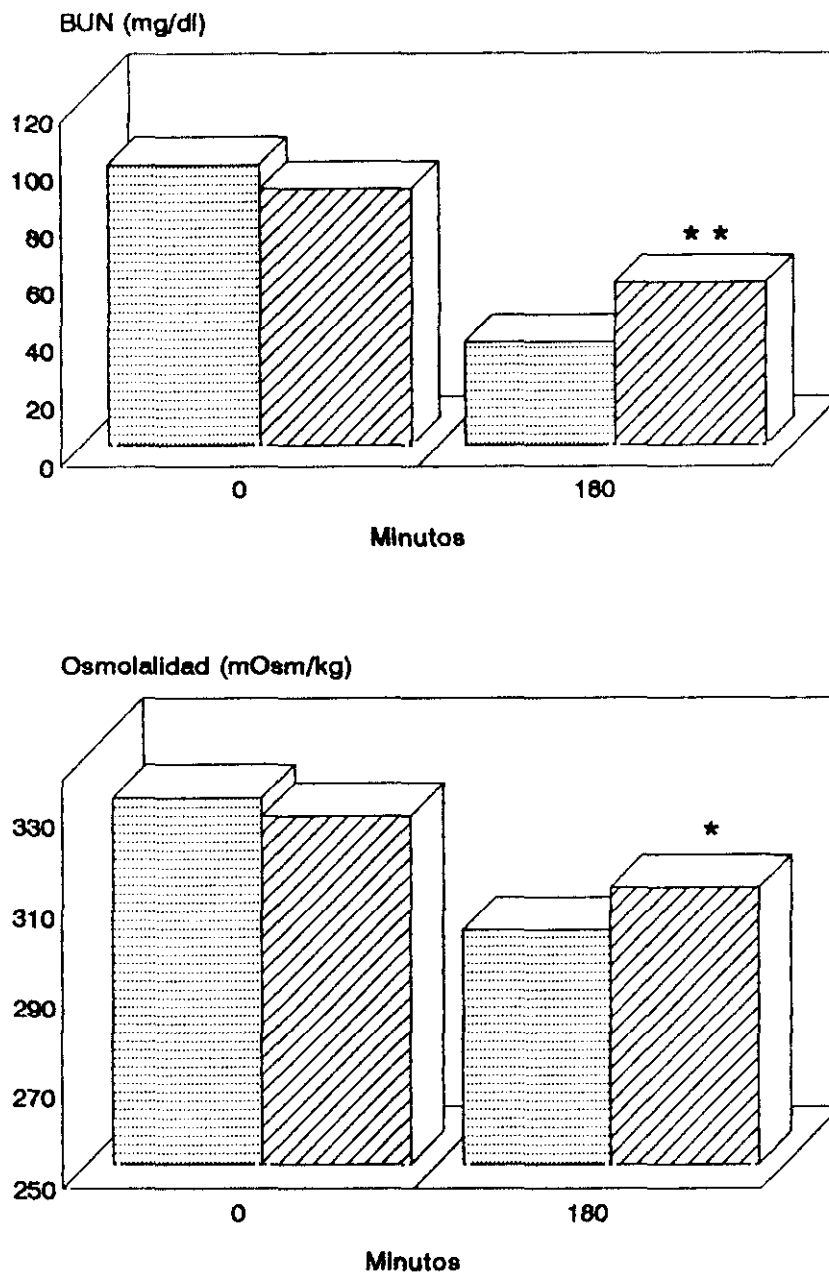


Figura 38. Grupo Acetato+Lactato. Concentración de BUN y osmolalidad en plasma (fondo punteado) y en líquido cisternal (fondo con líneas oblicuas), a los 0 y 180 minutos de la hemodiálisis. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ respecto a plasma en el minuto 180.

BICARBONATO

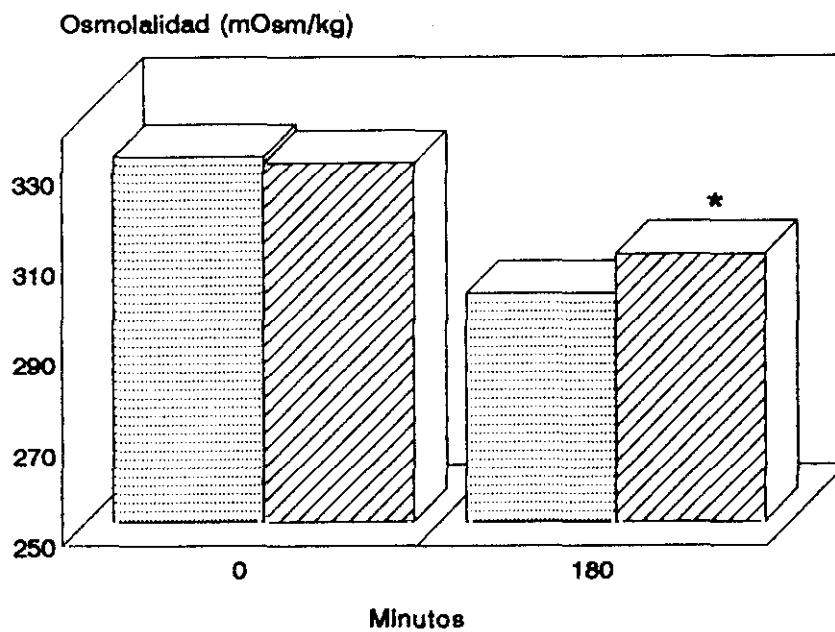
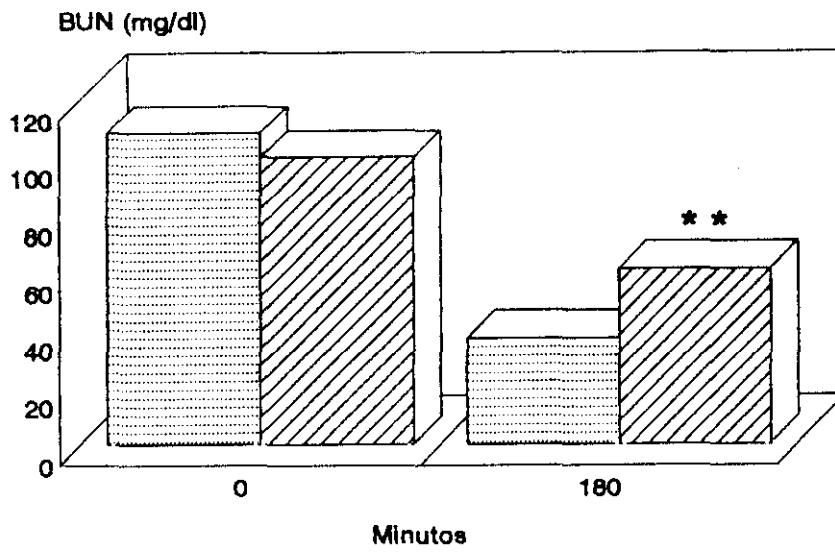


Figura 39. Grupo Bicarbonato. Concentración de BUN y osmolalidad en plasma (fondo punteado) y en líquido cisternal (fondo con líneas oblicuas), a los 0 y 180 minutos de la hemodiálisis. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ respecto a plasma en el minuto 180.

5. DISCUSSION

5.1.- ESTADO ACIDO-BASE ARTERIAL Y BALANCE DE MASAS.

En el presente estudio se observa que los animales tenían una alta capacidad de metabolización del acetato en relación a los humanos adultos, según se desprende de la revisión de la literatura. Así, para la mayoría de los autores, el Tmax del acetato durante la hemodiálisis en humanos adultos está en torno a los 3.5 mmol/kg/h (42,49,54,61), si bien, en un trabajo se ha referido una tasa de 2.9 mmol/kg/h (60). Puede afirmarse que en el grupo AC se superó el Tmax del anión, dado que sus niveles plasmáticos ascendieron a medida que avanzaba la hemodiálisis; el Tmax de 4.59 mmol/kg/h se acerca más a los 4.8 mmol/kg/h descritos por Kaiser y cols en niños (53). No existen en perros estudios que hayan determinado el Tmax del acetato durante la sesión de hemodiálisis. Rorke y cols (63) comprueban que el acetato aportado durante la hemodiálisis en perros urémicos se metabolizó a una tasa de 3.2 mmol/kg/h, pero en ese estudio no se alcanzó el Tmax porque los niveles de acetato plasmático fueron bajos y constantes durante la sesión. En el presente trabajo tampoco se alcanzó el Tmax del acetato en el grupo AC+LA, dado que con un aporte de 2.99 mmol/kg/h los niveles de acetato plasmático estuvieron en torno a 1 mmol/l y fueron constantes durante todo el procedimiento.

La existencia en el grupo AC de una correlación entre niveles plasmáticos de acetato y peso del animal, y entre niveles plasmáticos de acetato y aporte del anión por kg de peso y hora, concuerda con observaciones previas en las que se refiere que la masa muscular es el factor principal en la metabolización del anión (43,65,66). En el grupo AC+LA no había correlación entre acetatemia y peso, o entre acetatemia y

aporte por kg de peso y hora, dado que el aporte de acetato debió estar en todos los casos por debajo del T_{max} y por tanto no se llegó a alcanzar el K_m del buffer.

Los datos del presente trabajo muestran como con el empleo del DL-lactato en el líquido de hemodiálisis en sustitución parcial del acetato, se obtuvo una correcta o aceptable corrección de la acidosis metabólica intradiálisis, ya que en el grupo AC+LA el HCO₃⁻ arterial no descendió en ningún momento del procedimiento, y al final de la sesión el HCO₃⁻ en sangre fué mayor que el basal. El HCO₃⁻ arterial en el minuto 180 del estudio no fué significativamente diferente en los grupos AC+LA y AC, si bien, su aumento fué más precoz con el concentrado mixto.

El acetato es principalmente metabolizado en el músculo estriado y en una pequeña proporción en el hígado (38,39), mientras que el lactato se metaboliza principalmente en hígado y en una menor proporción en el músculo estriado (84). Además las rutas metabólicas son diferentes, como se ha referido anteriormente. Esto hace que se puedan emplear simultáneamente acetato y lactato en los líquidos de diálisis, dado que en el organismo se transformarán en vías metabólicas y tejidos de forma complementaria para la neutralización de los hidrogeniones, si bien, el lactato con una menor tasa de metabolización (29,34). Esta mezcla puede ser particularmente útil en aquellas situaciones en las que el T_{max} del acetato se supere ampliamente, como sucede en los pacientes "intolerantes al acetato" durante la hemodiálisis convencional por un lado, y en muchos casos de hemodiálisis de alta eficacia por otro. En un estudio clínico previo se comprobó como al emplear el mismo concentrado

mixto durante la hemodiálisis convencional en pacientes "intolerantes al acetato", se evitaba el descenso del HCO_3^- en sangre que se producía cuando se utilizaba acetato como buffer único (37).

Recientemente Davenport y cols (86,87) han descrito hiperlactatemias y empeoramiento de la acidosis metabólica intradiálisis, durante la hemofiltración con DL-lactato en pacientes con fracaso renal agudo y transtorno hemodinámico, y en pacientes con enfermedad hepática. En hemodiálisis de alta eficacia realizadas exclusivamente en varones, en los que se empleó una concentración de L-lactato en el líquido de diálisis de 46 mmol/l, se observaron lactatemias medias de 8 mmol/l (36). Los autores sospechan que en diabéticos, mujeres y pacientes con enfermedad hepática se podrían alcanzar severas hiperlactatemias con diálisis de similares características. El empleo de concentraciones bajas de DL-lactato en el líquido dializante con el buffer mixto, ha supuesto que los niveles plasmáticos de L-lactato hayan sido también bajos tanto en este estudio experimental como en estudios clínicos previos (37). No se ha determinado el D-lactato en plasma, pero cabe esperar que sus niveles sean similares a los de L-lactato, ya que la velocidad y vías de metabolización son iguales para ambos (34,84).

En el grupo de animales dializados con acetato como buffer único se produjo un descenso de la PaCO_2 , como ha sido referido en los pacientes dializados con este buffer, tanto con respiración espontánea (16,37,42,50,53,57,61,71,89,202,203, 217-227), como en los ventilados mecánicamente (164). El descenso de la PaCO_2 condicionó un aumento significativo del pH arterial ya desde fases iniciales de la hemodiálisis, dado que el HCO_3^- arterial aumentó sólo a partir del

minuto 90 de la sesión. La causa principal de descenso de la PaCO₂ durante la HD con acetato, es la pérdida de CO₂ por el dializado (16,42,202,203, 217-227).

Un hecho interesante de este estudio es que la PaCO₂ no se modificó en el grupo AC+LA, a pesar de unas pérdidas de CO₂ por el dializado similares al grupo AC. No es posible identificar cual puede haber sido el mecanismo responsable de esta diferencia en el comportamiento de la PaCO₂ entre los dos grupos. Es posible especular que uno de los mecanismos podría ser la mayor producción de CO₂ durante el metabolismo del lactato en relación al acetato, y esto podría apoyarse en el hecho de que mientras que en la metabolización del acetato se libera 1 mol de CO₂, en la del lactato se libera el doble, esto es, 2 moles de CO₂ (31).

5.2.- HEMODINAMICA.

En el presente estudio se comprueba que en las hemodiálisis con acetato como buffer único aparecieron importantes alteraciones hemodinámicas con descenso tensional durante toda la sesión; en los primeros minutos se constató vasodilatación periférica y posteriormente apareció descenso del gasto cardiaco. Por contra, la hemodiálisis con bicarbonato no se asoció a alteraciones en las resistencias periféricas, ni en el gasto cardiaco, y la tensión arterial no se modificó significativamente. En el grupo AC+LA apareció descenso tensional y disminución de las resistencias vasculares periféricas en los primeros minutos de la hemodiálisis, pero a diferencia del grupo AC, no hubo disminución del gasto cardiaco y la tensión arterial fué similar a la

basal pasados los minutos iniciales.

5.2.1.- RESISTENCIAS VASCULARES SISTEMICAS.

En el primer minuto de las hemodiálisis con acetato y con el concentrado mixto acetato más lactato se produjo vasodilatación periférica con descenso tensional. Son numerosos los trabajos que refieren un efecto vasodilatador periférico del acetato durante la hemodiálisis (150-154), y cuando el buffer es infundido por vía intravenosa (14,155,170). Sin embargo, pocos autores refieren al igual que nosotros, un efecto vasodilatador desde los primeros minutos de su administración (154,155). Así, Keshaviah y cols (155) encuentran vasodilatación periférica e hipotensión arterial en el primer minuto de la infusión de acetato en perros no urémicos, anestesiados y ventilados mecánicamente. Los autores hacen infusiones en dos condiciones experimentales diferentes según la fracción inspirada de oxígeno administrada, de tal manera que, en un grupo se aportó aire ambiental y en otro una FiO_2 suficiente para mantener una PaO_2 mayor de 150 mmHg. La vasodilatación periférica fué similar en los dos grupos y en ambos se produjo un efecto rebote o de recuperación tanto de las RVS como de la tensión arterial en los 15 primeros minutos de la infusión, aunque no se alcanzaron los valores basales. La infusión fué de 144 mmol/h en todos los animales pero no se refiere el peso de los mismos.

Daugirdas y cols. (154) refieren descenso de las RVS y de la TAM en el primer minuto de la hemodiálisis con acetato en perros no urémicos, esplenectomizados, a los que se había realizado simpatectomía química

con 6-hidroxidopamina, mientras que no observan este efecto cuando emplean bicarbonato. El descenso de las RVS y de la TAM en el primer minuto fué del orden del 30 % y del 40 % del valor basal respectivamente. Ambos parámetros experimentaron una rápida recuperación, de tal manera que a los 10 minutos del comienzo ya no diferían de los basales. Los autores no identifican cuales fueron los mecanismos responsables de esa recuperación y especulan con la posibilidad de que la adaptación metabólica a la acción vasodilatadora del acetato y/o el aumento de los niveles circulantes de hormonas vasoactivas, podrían ser algunos de los mecanismos implicados en esa recuperación.

En el presente estudio también se produjo una rápida recuperación de las RVS y al igual que en los trabajos de Daugirdas y cols (154), no encontramos los mecanismos responsables de la misma. Resulta en este punto necesario señalar que además del acetato existen durante la hemodiálisis numerosos factores que pueden modificar el tono vascular, como son la anemia de los sujetos dializados (15), la temperatura del líquido de diálisis (138,139, 146-148), las variaciones de la volemia (115), de la osmolaridad (15), del sodio (15), del calcio (257), del potasio (258) y del equilibrio ácido-base (259). Quizás por esta razón, nos encontramos con algunas informaciones en la literatura aparentemente contradictorias como son:

1) Por un lado, estudios con acetato realizados mediante infusiones (14,155,170) o "in vitro" (77,260,261) han demostrado que el acetato tiene actividad vasodilatadora a dosis y concentraciones bajas, o al menos similares a las alcanzadas durante una hemodiálisis de eficacia

convencional. Además, algunos autores han referido una correlación entre acetatemia y descenso de las RVS durante la hemodiálisis (152,154).

2) Por otro lado, hay autores que aún empleando métodos invasivos, no encuentran efecto vasodilatador durante las hemodiálisis con acetato (161,163) o incluso otros refieren aumento de las RVS (262). Por último, se puede comprobar como algunos grupos encuentran un claro efecto vasodilatador cuando realizan infusiones de acetato (155,263) y sin embargo estos mismos grupos, no encuentran disminución de las RVS cuando dializan con el buffer (165,171).

Por tanto, del análisis de la literatura se puede desprender que aún teniendo el acetato un potente efecto vasodilatador, otros factores que suceden durante la hemodiálisis pueden modular o emmascarar esta acción.

En el presente estudio el descenso tensional y de las RVS fué menor en el primer minuto de la hemodiálisis con AC+LA que con AC como buffer único. Este hecho se puede explicar por dos razones: la primera es que en la hemodiálisis con AC+LA el aporte de acetato fué menor. La segunda es que estudios "in vitro" (260) y en hemodiálisis (36) han demostrado que la acción vasodilatadora del lactato es menor que la del acetato.

5.2.2.- GASTO CARDIACO Y CONTRACTILIDAD MIOCARDICA.

Acompañando a la vasodilatación periférica hubo en el primer minuto de la hemodiálisis con AC y AC+LA un aumento del IC. El incremento del

IC se produjo principalmente a expensas del aumento de la FC ya que el IS no se modificó. El aumento del IC y de la FC son mecanismos fisiológicos compensadores para mantener la tensión arterial en presencia de vasodilatación periférica (14,15,151,154). En el presente estudio el aumento del índice cardiaco fué desproporcionadamente bajo para el grado de vasodilatación, por lo que la tensión arterial descendió durante los primeros minutos de las hemodiálisis con AC y AC+LA. No obstante, otros estudios realizados tanto con infusiones de acetato (263), como en hemodiálisis empleando este buffer (167) han referido que el adecuado aumento del gasto cardiaco como respuesta a la vasodilatación periférica, logró mantener la tensión arterial.

En el grupo AC+LA tanto el IC como la FC retornaron a valores basales, acompañando a la recuperación de las RVS, situación que se mantuvo hasta el final de la sesión. En el grupo AC la evolución de los parámetros hemodinámicos fué bien diferente. Así, en este último grupo, pasados los minutos iniciales se produjo un descenso del IC, del IS y la tensión arterial continuó descendida. Sólo en el grupo AC comprobamos descenso del trabajo del ventrículo izquierdo.

En los últimos años se han publicado un gran número de estudios clínicos con resultados contradictorios acerca de los efectos del acetato sobre el funcionalismo cardiaco durante la hemodiálisis, y esta controversia persiste en la actualidad. Para una mejor aproximación al problema hay que tener en cuenta que además de la capacidad contractil del miocardio, el comportamiento ("performance") cardiaco depende de cambios en la precarga, en la postcarga y en la frecuencia cardiaca (264). La disminución de la precarga, bien por vasodilatación venosa

periférica o bien por descenso real de la volemia, conduce a disminución del volumen sistólico y del gasto cardiaco, aunque la contractilidad miocárdica (puesta de manifiesto por las curvas de función ventricular) no se modifique o incluso pueda aumentar como mecanismo compensador (264). Aumentos en la postcarga provocan una disminución refleja del gasto cardiaco a través de un descenso del volumen sistólico, producido este último a su vez, por una depresión de la contractilidad miocárdica (264). La disminución de la postcarga tendría el efecto contrario con el fin de mantener la tensión arterial (264). Pues bien, al revisar la literatura nos encontramos, como se comenta más adelante, que el acetato ha sido implicado en cambios de los cuatro factores que determinan el funcionalismo cardiaco, siendo especialmente controvertida su influencia sobre la contractilidad miocárdica. Parte de estas informaciones contradictorias pueden explicarse por el corto número de pacientes estudiados en algunos trabajos y por su diferente situación clínica, por las diferencias en la eficacia de la diálisis, en la tasa de ultrafiltración, y por las diferencias en osmolaridad, composición electrolítica y temperatura del dializado.

Schik y cols (157) no refieren variaciones del gasto cardiaco ni de las RVS, durante las diálisis con bicarbonato ni con las de acetato en 9 pacientes estables en programa de hemodiálisis periódica. Mansell y cols (56) comparan el gasto cardiaco utilizando cardiografía por impedancia torácica, en 15 pacientes en programa de hemodiálisis periódica a los que dividen en dos grupos según presentasen niveles plasmáticos de acetato altos (media 6.5 mmol/l) o bajos (media 2

mmol/l). Observan que hubo una tendencia a que los pacientes con niveles plasmáticos de acetato más altos presentaran incrementos mayores del gasto cardíaco, aunque refieren que estas tendencias no tenían significación estadística. Los autores no refieren otros parámetros hemodinámicos como son la tensión arterial la frecuencia cardíaca o las RVS. En un estudio posterior no encuentran diferencias en el gasto cardíaco ni en la tensión arterial al comparar hemodiálisis con acetato y con bicarbonato, aunque la frecuencia cardíaca aumentó más con el acetato (158).

Freyschuss y cols (167) en un estudio con 12 individuos sanos sometidos a hemodiálisis con acetato, describen un aumento significativo en el gasto cardíaco, junto con una disminución en las RVS manteniéndose constante la tensión arterial. En este caso, el aumento del gasto cardíaco se produjo a expensas de un incremento en la frecuencia cardíaca ya que el índice sistólico no presentó cambios significativos. Chen y cols (169) estudian por ecocardiografía parámetros de contractilidad miocárdica en 6 pacientes en programa de hemodiálisis periódicas, comparando las diálisis con bicarbonato y acetato. Encuentran que en las hemodiálisis con acetato y no con las de bicarbonato se produjo un descenso de las RVS, de la tensión arterial y un aumento de la velocidad media de acortamiento circunferencial (VcC). Los autores atribuyen el aumento de la VcC (índice de contractilidad miocárdica) a la disminución de la postcarga debido a la disminución de las RVS. En efecto, es conocido que la VcC no se modifica por cambios en la precarga, pero cambios agudos en la postcarga son capaces de modificarla en sentido inverso (267-270). Otros trabajos realizados en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa regular de

diálisis, aportan resultados similares al comprobar aumentos del gasto cardíaco durante la hemodiálisis con acetato, como respuesta a la vasodilatación periférica inducida por este buffer (152,153,168). Liang y Lowenstein (14) observan en perros que la infusión continua de acetato provocaba vasodilatación periférica e incremento compensador del gasto cardíaco. Otros estudios realizados también en perros mediante infusiones (155,170,263) y hemodiálisis (154) aportan datos similares.

Nitenberg y cols (271) refieren aumento del gasto cardíaco y contractilidad miocárdica sin modificaciones de las RVS, con la infusión de acetato a dosis de 3.6 mmol/kg/h tras el cateterismo cardíaco de pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia renal; sin embargo, no comprueban efecto inotrópico positivo directo del acetato, dado que cuando lo infundían en los vasos coronarios, no se modificaba el gasto ni los parámetros de contractilidad. Los autores (271), no identifican cual es el mecanismo responsable del aumento del gasto cardíaco cuando el acetato es infundido de forma sistémica, y teorizan con que el metabolismo periférico del anión podría estimular alguna vía nerviosa. Metha y cols (272) estudian parámetros de contractilidad por ecocardiografía, en 10 pacientes insuficientes renales crónicos durante diálisis isovolémica, comparando las hemodiálisis con acetato y bicarbonato. Encuentran que la VcC aumentó igual con acetato que con bicarbonato, sin cambios en los volúmenes de llenado ventricular. Aunque no determinan RVS, los autores sugieren que la mejoría en la contractilidad miocárdica tanto con acetato como con bicarbonato, pudo ser debida al aumento de las concentraciones plasmáticas de calcio iónico y a la disminución del potasio con ambos

dializados. Similares conclusiones se desprenden de los trabajos de Henrich y cols (133) y de Nixon y cols (134).

Tres estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal crónica comprueban durante la hemodiálisis con acetato, disminución del gasto cardiaco debido a disminución del llenado ventricular izquierdo (disminución de la precarga) y por tanto sin cambios en la contractilidad, secundarios a secuestro hemático en el lecho venoso (159-161). Leenen y cols (159) comparan hemodiálisis con acetato y bicarbonato en pacientes renales crónicos y encuentran que sólo cuando se empleaba el acetato se producía descenso precoz del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, lo que les sugiere éstasis sanguíneo venoso secundario a venodilatación por el acetato. Maeda y cols (160) estudian parámetros hemodinámicos mediante técnicas invasivas, en 9 pacientes con alta incidencia de hipotensión durante las diálisis regulares con acetato, y comprueban que la hipotensión era precedida por una caída del gasto cardiaco, de la PVC y de la PCP, sin modificaciones del volumen plasmático ni de las RVS. Estos autores no miden capacitancia venosa ni comparan con el bicarbonato, pero teorizan con que el descenso del gasto cardiaco fué debido a una disminución de la presión de llenado ventricular, secundaria a venodilatación inducida por el acetato, basándose en observaciones previas en las que se implica al acetato como causa de venodilatación (159,273).

Nakamura y cols (161) realizan estudios con ecocardiografía y miden capacitancia venosa en 10 pacientes con elevada frecuencia de hipotensiones durante las hemodiálisis con acetato; refieren que durante la sesión de diálisis se producía disminución del volumen telediastólico

del ventrículo izquierdo y del gasto cardiaco, junto con aumento en la capacitancia venosa, y sin variaciones de las RVS. Los autores (161), no encuentran ninguno de estos datos en 7 pacientes que no desarrollaban hipotensión, con una eficacia dialítica y unos valores plasmáticos de sodio, calcio, cloro y potasio similares en ambos grupos de pacientes. Desafortunadamente no se midieron niveles de acetato plasmático. Otros autores no encuentran diferencias en el tono venoso al dializar con acetato o con bicarbonato (274).

Otros estudios han sugerido que el acetato puede provocar descensos de la volemia, con la consiguiente disminución en la precarga y del gasto cardiaco, secundarios a disminución en la tasa de repleción vascular durante la diálisis con ultrafiltración (128,275,276), aunque esto no ha sido confirmado por otros autores (129,130).

En el presente estudio, de manera diferente a otros trabajos anteriormente comentados, pasados los primeros minutos de la hemodiálisis no se produjeron variaciones de la precarga ni de la postcarga, que pudieran influir en el comportamiento cardiaco cuando se empleó el acetato como buffer único. En efecto, se puede descartar en el grupo AC disminución de la precarga, ya que ni la PVC (expresión de presión de llenado telediastólico del ventrículo derecho), ni la PCP (expresión de presión de llenado telediastólico del ventrículo izquierdo), variaron a lo largo del estudio. La no modificación de la volemia se ve apoyada por el hecho de que el hematocrito no varió durante la hemodiálisis. EL análisis secuencial del hematocrito se emplea para identificar cambios en la volemia durante la sesión (265). Podemos descartar también en el grupo AC aumentos en la postcarga (lo

cual influiría negativamente en la contractilidad miocárdica), ya que las RVS no eran diferentes a las basales en estas fases de la hemodiálisis, o incluso contrariamente tenían una tendencia a disminuir.

Teniendo en cuenta que ni la precarga ni la postcarga variaron, el descenso del IS durante la hemodiálisis del grupo dializado con acetato como buffer único, tuvo que ser debido a una disminución de la contractilidad miocárdica junto con el aumento de la FC. En ausencia de una vasoconstricción compensadora el incremento de la FC representaría el único mecanismo existente para mantener el gasto cardiaco y la tensión arterial, en presencia de un efecto inotrópico negativo, como ha sido señalado (162,266).

La disminución de la tensión arterial en el grupo AC pasados los minutos iniciales del estudio, fué fundamentalmente debida a la disminución del IC, en ausencia de modificaciones de las RVS ni de la PVC en estas fases de la hemodiálisis.

La miocardiodepresión en el grupo AC fué puesta de manifiesto por el aplanamiento o empeoramiento de las curvas de función ventricular, a medida que avanzaba la hemodiálisis. En condiciones fisiológicas y con una postcarga constante, aumentos de la presión de llenado telediastólico del ventrículo izquierdo (en nuestro caso la PCP) conducen a incrementos del ITSVI, y por el contrario, la disminución de la PCP es seguida de una disminución del trabajo ventricular (251). De esta manera la relación PCP e ITSVI se mantiene constante, o lo que es lo mismo, la pendiente de la curva de función ventricular y el cociente

ITSVI/PCP no varían.

Los datos de este trabajo muestran que en el minuto 0 había en los tres grupos una relación positiva y significativa entre ITSVI y PCP, y que sólo en el grupo AC se perdió esta relación, de tal manera que las pendientes de las curvas de función ventricular se hicieron diferentes (aplanadas) según avanzaba la hemodiálisis. Esto se produjo porque el ITSVI disminuyó con una PCP que no se modificó. De la misma manera disminuyeron los cocientes ITSVI/PCP e IS/PCP. Todo ello apunta a depresión de la contractilidad del miocardio. En este sentido, Schohn y cols (152) emplean el cociente IS/PCP para evaluar la capacidad funcional del miocardio tras la infusión de suero salino, y consideran que la disminución del cociente es un índice de miocardiodepresión.

La depresión de la contractilidad miocárdica asociada a las hemodiálisis con acetato como buffer único en el presente trabajo, coincide con las observaciones de otros autores que realizan estudios hemodinámicos utilizando técnicas invasivas durante las hemodiálisis con acetato en el fracaso renal agudo (162-165). Así, Vincent y cols (162) observan descenso del ITSVI y empeoramiento de las curvas de función ventricular, durante la hemodiálisis con acetato y no con las de bicarbonato en 5 pacientes con fracaso renal agudo. Leunissen y cols (163) dializan alternativamente con acetato y bicarbonato 12 pacientes con fracaso renal agudo de diversas etiologías y encuentran que sin diferencias en la PCP entre ambos grupos, se produjo un importante descenso del ITSVI (media del 32%) sólo cuando se dializó con acetato. Huyghebaert y cols (164) dializan alternativamente con acetato y bicarbonato 10 pacientes con fracaso renal agudo y sepsis severa, y

comprueban que sin cambios en la PCP, el gasto cardiaco y la tensión arterial disminuyeron significativamente más con el acetato. Landin y cols (165) observan disminución del IC, IS e ITSVI sin modificaciones de la PCP durante la hemodiálisis con acetato en 6 enfermos con fracaso renal agudo, si bien en ese trabajo, no se hizo estudio comparativo con el bicarbonato.

Las observaciones en enfermos con fracaso renal agudo coinciden con las de Aizawa y cols (153) y Ruder y cols (166) que observan disminución del gasto cardiaco y de la contractilidad miocárdica, asociados al empleo del acetato en enfermos con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis periódicas.

Varios estudios en animales refieren que el acetato se asoció a disminución de la capacidad contractil del miocardio. Así, Kirkendol y cols (13) encuentran que el acetato producía una acción miocardiodepresora en perros anestesiados cuando era infundido en bolos, aunque en otro estudio comprueban que con la infusión continua a dosis crecientes, aumentaba el gasto cardiaco y la dp/dt (277). Keshaviah y cols (171) refieren que durante la hemodiálisis con acetato en perros, se producía disminución del gasto cardiaco y de la tensión arterial sin variaciones de las resistencias periféricas. De forma similar a nuestro estudio Jaraba y cols (172) encuentran en perros sanos dializados con acetato un comportamiento que se puede llamar "bimodal" del gasto cardiaco. Esto es, a los 15 minutos de la hemodiálisis se produjo un descenso de las RVS y un aumento del IC; más tarde la contractilidad miocárdica se deprimía con disminución del IS y del trabajo ventricular. Los autores concluyen que ambos factores (vasodilatación periférica y

efecto inotrópico negativo) estaban inducidos por el acetato, si bien no se hizo estudio comparativo con el bicarbonato.

5.2.3 FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR SOBRE LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA DURANTE LA HEMODIALISIS.

5.2.3.1 Acetato.

Estudios "in vitro" han demostrado que el acetato tiene un efecto miocardiodepresor (156) y vasodilatador (77,260), ambos a concentraciones habitualmente alcanzadas en la hemodiálisis convencional. Tanto la miocardiodepresión como la vasodilatación podrían producirse como consecuencia de la formación de metabolitos intermedios. Esta llamada teoría metabólica de la acción del acetato, fué originariamente propuesta por Liang y Lowenstein (14) que encuentran durante la infusión de acetato en perros, niveles tisulares elevados de adenosina y monofosfato de adenosina (AMP). Estos autores postulan que la vasodilatación sería debida a la acción de la adenosina, formada esta a partir del AMP vía la acción de la 5-nucleotidasa. Daugirdas y cols (77) han referido que el efecto vasodilatador del acetato se producía durante la transformación del ATP en AMP. Estos autores en otro trabajo (156), postulan que el efecto miocardiodepresor del acetato podría ser debido a la acción de la adenosina, ya que esta última ha demostrado ejercer un efecto inotrópico negativo en tejidos aislados de aurícula y músculo papilar (81,82).

En el presente estudio la correlación negativa entre los niveles plasmáticos de acetato y el cociente ITSVI/PCP en el grupo AC, sugiere

la existencia de un efecto negativo dosis-dependiente del acetato sobre la contractilidad miocárdica durante la sesión de diálisis. No obstante, no se puede descartar la influencia de otros factores que pudieron contribuir al descenso de la contractilidad del miocardio, como se comentará más adelante.

Se puede pensar que en el presente estudio no apareciera efecto inotrópico negativo en el grupo AC+LA, porque el aporte y los niveles plasmáticos de acetato fueron bajos. Desconocemos el papel que pudo jugar el lactato sobre la contractilidad miocárdica, ya que se le han atribuido a su vez propiedades tanto cardioestimulantes (31) como cardiodepresoras (278). No obstante, los niveles de L-lactato alcanzados durante la hemodiálisis fueron bajos, o al menos más bajos de los que se alcanzan en algunas situaciones fisiológicas que cursan con aumentos del gasto cardiaco, como puede ser el ejercicio físico (85).

5.2.3.2. Estado ácido-base sistémico.

Algunos autores han referido que trastornos en el equilibrio ácido-base durante la hemodiálisis con acetato, podrían actuar como factores coadyuvantes a su efecto depresor de la capacidad contractil del miocardio (163,164). Tanto el empeoramiento de la acidosis metabólica (10,37,48), como la disminución de la PaCO₂ (16,37,42,50,53,57,61,71,89, 164,202,203, 217-227), pueden ocurrir durante la hemodiálisis con acetato. Es conocido que la acidosis y la hipocapnia tienen un efecto inotrópico negativo, mientras que la alcalosis posee el efecto contrario (259,279). En nuestro estudio, no se puede descartar que la disminución de la PaCO₂ haya influido negativamente sobre la contractilidad

miocárdica en el grupo AC, si bien, la disminución de la PaCO₂ en este grupo aunque significativa fué pequeña.

5.2.3.3. Cambios electrolíticos.

Cambios en el sodio y osmolalidad (280), así como del potasio y calcio (100,133,134), pueden modificar la contractilidad del miocardio durante la hemodiálisis. En este estudio no hubo variaciones significativas del sodio en ningún grupo, y el descenso de la osmolalidad plasmática y del potasio fué similar en los tres.

No hemos determinado el calcio iónico, pero parece poco probable que en el grupo AC su modificación (en el sentido de descenso), haya influido en la disminución de la contractilidad miocárdica, dado que:

1) La concentración de calcio en el líquido de diálisis era idéntica en los tres grupos.

2) Se produjo un aumento del calcio total que fué similar en los tres grupos, y

3) La capacidad de formar sales de calcio es inferior en el acetato que en el lactato o el bicarbonato (260).

5.2.3.4 Temperatura.

Orofino y cols (148) comprueban mediante técnicas invasivas que la ultrafiltración aislada en perros anestesiados se tolera peor con

temperatura fría, dado que el índice cardíaco y la contractilidad miocárdica se deprimen al descender la temperatura. Levy y cols (281) refieren en un estudio clínico que la contractilidad miocárdica mejora durante la hemodiálisis con temperatura fría. En el presente estudio no se monitorizó la temperatura durante la diálisis; no obstante, este factor no pudo influir de manera notoria sobre la capacidad contractil del miocardio, dado que en los tres grupos la temperatura programada fué la misma y los parámetros de contractilidad no se modificaron significativamente en los grupos AC+LA y BC.

5.3.- OXIGENACION SISTEMICA

En nuestro estudio hubo disminución de la PaO₂ sólo en el grupo AC. El principal mecanismo de hipoxemia debido al empleo del acetato en el líquido de hemodiálisis es la hipoventilación alveolar. Esta disminución de la ventilación estaría inducida para algunos autores por las pérdidas de CO₂ en el dializado (16,202,203, 217-227), mientras que para otros sería debida a disminución de la producción de CO₂ (228-231) y/o aumento del consumo de oxígeno (231-232) derivados del metabolismo del anión. En cualquier caso, en el presente estudio la disminución de la PaO₂ en el grupo AC se produjo en ausencia de hipoventilación alveolar, dado que los animales estaban sometidos a ventilación mecánica constante. Estudios en humanos (282) y en perros (283), también bajo anestesia general y ventilación mecánica, no han comprobado modificaciones de la PaO₂ durante la hemodiálisis con acetato. Contrariamente, otros autores refieren disminuciones de la PaO₂ en pacientes dializados con acetato y ventilados mecánicamente (284,285). Las causas de estas discrepancias

seguramente se encuentran en las diferencias de la población estudiada, biocompatibilidad de la membrana utilizada, eficacia de la diálisis (y por tanto diferencias en el aporte de acetato), y en el comportamiento hemodinámico durante la hemodiálisis.

En este trabajo se ha utilizado una membrana biocompatible que ha demostrado no tener influencia sobre la PaO_2 ni sobre la hemodinámica pulmonar (201,202,212,213,286). El aumento de las presiones en arteria pulmonar sólo en los 5 primeros minutos de la hemodiálisis en los grupos AC y AC+LA, puede ser atribuido a cambios en la hemodinámica pulmonar como consecuencia de variaciones en el gasto cardíaco, debido a su vez a la vasodilatación periférica (154). Cambios en las resistencias vasculares pulmonares o en el gradiente precapilar, es improbable que influyeran sobre la PaO_2 ya que no variaron significativamente en ninguno de los grupos.

Aumentos del shunt intrapulmonar tampoco pudieron influir en la disminución de la PaO_2 en el grupo AC, ya que contrariamente el shunt disminuyó. Es un hecho bien conocido que la disminución del gasto cardíaco induce una disminución del shunt, a través de una vasoconstricción de áreas pulmonares pobremente ventiladas o no ventiladas (287). También la disminución de la presión de oxígeno en el capilar pulmonar produce una disminución del shunt por un mecanismo similar al de la disminución del gasto cardíaco, esto es, por redistribución del flujo sanguíneo pulmonar (287). La disminución de la PvO_2 se produce en aquellas situaciones que aumentan la extracción de oxígeno por los tejidos. Esto ocurre en situaciones tan diferentes como son la anemia brusca, el aumento del metabolismo con aumento del consumo

de oxígeno y la disminución del gasto cardiaco (252).

En nuestro estudio no se produjo anemización en ninguno de los grupos. Tampoco hubo cambios significativos en el consumo de oxígeno. En los grupos AC y AC+LA hubo un aumento de la diferencia arterio-venosa de oxígeno y en los dos aumentó el coeficiente de extracción. Sin embargo, con un consumo de oxígeno similar en los grupos AC y AC+LA, el aumento de la diferencia arterio-venosa y el aumento del coeficiente de extracción fueron mayores en el grupo AC, y sólo en este grupo hubo un aumento concomitante de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno.

El descenso del gasto cardiaco produce típicamente una disminución leve de la PaO_2 , ya que cuando el gasto cardiaco baja la sangre shuntada que entra en la circulación arterial tendrá menor PvO_2 que la sangre shuntada cuando el gasto cardiaco era normal (252). Podemos por tanto pensar que la disminución de la PaO_2 durante la hemodiálisis en el grupo AC, fué debida principalmente a la disminución del gasto cardiaco, mecanismo que ha sido postulado en un estudio previo (233). Así, es posible documentar que la miocardiodepresión inducida por el acetato, es una causa más a añadir al origen multifactorial de la hipoxemia que frecuentemente aparece durante la sesión de hemodiálisis.

5.4.- ESTUDIO DEL LIQUIDO CISTERNAL

En los tres grupos se produjo al final de la hemodiálisis un gradiente de osmolalidad entre la sangre y el líquido cisternal en sentido positivo hacia este último. Este gradiente de osmolalidad tuvo

que ser debido principalmente al gradiente de urea, dado que las diferencias en las concentraciones de sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, creatinina y glucosa entre el plasma y el líquido cisternal, o no se modificaron respecto a las basales o lo hicieron mínimamente. Es bien conocido que durante la hemodiálisis la concentración de urea en el líquido cerebroespinal desciende en menor medida que la del plasma (236,239,240), lo que provoca un gradiente osmótico a ambos lados de la barrera hematoencefálica que arrastra agua hacia el compartimento cerebral, y produce aumento de la presión en el líquido cerebroespinal (240,241). Para algunos (235,237), un mecanismo similar provocaría también edema cerebral responsable del llamado Síndrome de desequilibrio de diálisis.

Arieff y cols (243,244) demostraron en perros urémicos por ligadura ureteral, que tanto en las hemodiálisis rápidas como en las lentas se producía un gradiente de urea y osmolalidad entre la sangre y el líquido cisternal, con aumento similar en la presión de este último con las dos diferentes pautas de diálisis. Sin embargo, sólo en las hemodiálisis rápidas se produjo edema cerebral debido a un gradiente de osmolalidad hacia el compartimento intracelular. El aumento del contenido osmolar del tejido cerebral no se podía atribuir a cambios en las concentraciones de sodio, potasio, cloro, creatinina, urea o glucosa (243). La diferencia entre los líquidos cisternales de ambos tipos de diálisis residía en el estado ácido-base; así, mientras que durante las hemodiálisis lentas no se producían cambios, en las hemodiálisis rápidas el pH y el HCO_3^- en el líquido cisternal disminuían y el CO_2 aumentaba sin cambios en la PCO_2 arterial y con aumento del HCO_3^- en sangre similar a las diálisis lentas. Junto con la acidificación del

líquido cisternal en las hemodiálisis rápidas , se producía también un descenso del pH intracerebral. Para los autores, estos cambios eran debidos a la presencia de "osmoles ideógenos" intracerebrales que aparecerían sólo en las diálisis de alta eficacia, y que serían los responsables del gradiente osmótico y del edema cerebral; el aumento del contenido de hidrogeniones en cerebro y en el líquido cisternal les llevaron a postular que estos osmoles ideógenos podrían ser ácidos orgánicos.

Silver y cols (288) publican recientemente un trabajo realizado en ratas que apoya las teorías iniciales en las que se pensaba que el edema cerebral y Síndrome de desequilibrio son debidos, al menos en parte, al gradiente de urea entre el cerebro y el plasma, dado que encuentran que el contenido cerebral de agua aumentaba un 6 % tras la hemodiálisis rápida sin urea en dializado, mientras que no se modificaba cuando la urea era añadida al líquido de diálisis. No obstante, en ese trabajo (288) no se determinó el estado ácido-base cerebral ni del líquido cisternal.

En el presente estudio no se ha medido osmolalidad, contenido de agua ni pH del cerebro, pero si tenemos en cuenta el patrón gasométrico descrito por Arieff y cols (243,244), parece poco probable que se haya producido un Síndrome de desequilibrio, al menos severo, dado que no se produjo acidificación del líquido cisternal. Hay que tener en cuenta sin embargo, que los estudios no son comparables en sentido estricto, básicamente porque en los trabajos de Arieff y cols (243,244), se alcanzaba mucho mayor grado de insuficiencia renal, debido a que

dializaban a los animales 84 horas después de la ligadura ureteral, frente a la 48 horas de este trabajo.

En los grupos AC y BC se produjeron cambios en el CO_2 cisternal como consecuencia de los cambios del CO_2 en sangre arterial. De esta manera, en el grupo dializado con bicarbonato el CO_2 cisternal aumentó, pero no hubo variaciones significativas del pH, dado que también hubo un incremento del HCO_3^- . En el grupo AC hubo un leve y transitorio aumento del pH del líquido cisternal coincidiendo con el mayor descenso del CO_2 , dado que el HCO_3^- no se modificó. El CO_2 difunde libre y rápidamente a través de la barrera hematoencefálica, mientras que el HCO_3^- la atraviesa mediante un transporte activo, por lo que su paso es más lento (259). Existen además mecanismos adicionales que regulan el HCO_3^- del líquido cefalorraquídeo, como son la producción de ácido láctico, la producción de amoníaco, el paso de cloro desde las células neurales y gliales y otros no bien conocidos (259). Se piensa que todos estos mecanismos se ponen en marcha en un sentido u otro dependiendo de la variación del CO_2 cisternal, si bien, algunos tienen mayor importancia como son el desvío de cloro en la hipercapnia y la producción de ácido láctico en la hipocapnia. En conjunto parece ser que el HCO_3^- cisternal cambia más rápidamente ante situaciones de hipercapnia que de hipocapnia (259), lo que puede explicar el porqué en este estudio, se produjeron variaciones del pH cisternal en el grupo dializado con acetato como buffer único y no en el grupo dializado con bicarbonato.

No hemos determinado flujo sanguíneo cerebral, aunque , datos indirectos hacen pensar que no se modificó de forma importante en ningún grupo, dado que no se objetivaron variaciones significativas del ácido

láctico ni de la PO₂ cisternales, a pesar de las variaciones de la PaCO₂ cisternal en los grupos AC y AC+LA. En efecto, el CO₂ es un determinante mayor del flujo sanguíneo cerebral, de tal manera que el aumento de CO₂ al otro lado de la barrera hematoencefálica produce vasodilatación con aumento del flujo sanguíneo y disminución de la producción de ácido láctico; la disminución del CO₂ a su vez, provoca vasoconstricción con isquemia tisular que condiciona hipoxia y aumento de la producción de ácido láctico (259).

Como se comentó anteriormente, la disfunción cerebral severa produce alteraciones hemodinámicas por disminución de la contractilidad miocárdica (248), por lo que, aún en ausencia de estudios que lo confirme, se puede pensar que el Síndrome de desequilibrio de diálisis en grado severo, puede causar miocardiodepresión. En este estudio, la depresión miocárdica que apareció en el grupo AC no pudo ser debida a disfunción cerebral severa, dado que el patrón bioquímico y de osmolalidad del líquido cisternal fué similar a los otros dos grupos en los que no hubo alteraciones de la contractilidad miocárdica, y los cambios del estado ácido-base cisternales producidos por las variaciones de la PaCO₂ fueron leves y transitorios. Otra cuestión escasamente estudiada, es la posible repercusión clínica de estos cambios "leves" del CO₂ al otro lado de la barrera hematoencefálica durante las hemodiálisis tanto con acetato como con bicarbonato, como ha sido apuntado por Giangrande y cols (289), que encuentran modificaciones electroencefalográficas atribuibles a variaciones sanguíneas, y consecuentemente cerebrales, del CO₂ con ambos buffer y que podrían ser responsables de algunos síntomas mal explicados como cefalea y vómitos.

6 . CONCLUSIONES

1. El acetato como buffer único es causa de inestabilidad hemodinámica ya que posee acción vasodilatadora y depresora de la contractilidad miocárdica.

2. En ausencia de hipoventilación, el acetato como buffer único puede inducir hipoxemia por disminución del gasto cardíaco debido a su acción inotrópica negativa.

3. La hemodiálisis con el concentrado mixto acetato más lactato tiene mejor comportamiento hemodinámico que la del acetato como buffer único, dado que no induce miocardiodepresión.

4. El empleo del lactato en sustitución parcial del acetato en los líquidos de hemodiálisis, permite una adecuada corrección de la acidosis metabólica intradiálisis.

5. El empleo de bajas concentraciones de acetato y lactato en el líquido de hemodiálisis con el buffer mixto, evita la hiperacetatemia y la hiperlactatemia.

6. En concordancia con lo descrito, la hemodiálisis induce un gradiente de osmolalidad entre el plasma y el líquido cisternal debido al gradiente de BUN. Es improbable que se produjera disfunción cerebral severa como consecuencia del llamado Síndrome de Desequilibrio de diálisis, dado que no se observó acidificación del líquido cisternal en ningún grupo; por tanto, la miocardiodepresión observada en el grupo acetato no fué debida a trastornos del sistema nervioso central.

7. BIBLIOGRAFIA.

1. Gennari FJ. Acid-base balance in dialysis patients. *Kidney Int* 1985; 28: 678-688.
2. Rosenbaum BJ, Coburn JW, Shinaberger JH, Massry SG. Acid-base status during the interdialytic period in patients maintained with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1969; 71: 1105-1111.
3. Kolff WJ, Berk HTJ, Ter Welle M, Van der Ley AJW, Van Dijk EG, Van Noordwijk J. The artificial kidney: a dialyzer with a great surface area. *Acta Med Scan* 1944; 117: 121-123.
4. Alwall N. On the artificial Kidney. I. Apparatus for dialysis of the blood in vivo. *Acta Med Scan* 1954; 128: 31-34.
5. Skeggs LT, Leonards JR. Studies on an artificial kidney : I. Preliminary results with a new type of continuous dialyzer. *Science* 1948; 108: 212-215.
6. Hartmann AF, Senn MJE. Studies in the metabolism of sodium r-lactate. Response of normal humans subjects to the intravenous injection of sodium r-lactate. *J Clin Invest* 1932; ii: 327-335.
7. Mudge GH, Manning JA, Gilman A. Sodium acetate as a source of fixed base. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 136-138.
8. Lundquist F. Production and utilization of free acetate in man. *Nature* 1962; 193:579-580.
9. Mion CM, Hegstrom RM, Boen ST, Scribner BH. Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1964; 10: 110-113.

10. Novello A, Kelsch RC, Easterling RE: Acetate intolerance during hemodialysis. Clin Nephrol 1976; 5: 29-33.
11. Graeffe U, Milutinovich J, Follette WC, Vizzo JE, Babb AL, Scribner BH. Less dialysis-induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. Ann Intern Med 1978; 88: 332-336.
12. Mansell MA, Nunam TO, Laker MF, Boon NA, Wing AJ. Incidence and significance of rising blood acetate levels during hemodialysis. Clin Nephrol 1979: 22-25.
13. Kirkendol PL, Pearson JE, Bower JD, Holbert RD. Myocardial depressant effects of sodium acetate. Cardiovasc Res 1978; 12: 127-136.
14. Liang CS, Lowenstein JM. Metabolic control of the circulation. Effects of acetate and pyruvate. J Clin Invest 1978; 62: 1029-1038.
15. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis. Kidney Int 1991; 39: 233-246.
16. Aurigemma NM, Feldman NT, Gottlieb M, Ingram RH, Lazarus JM, Lowrie EG. Arterial oxygenation during hemodialysis. N Engl J Med 1977; 297: 871-873.
17. Cardoso M, Vinay P, Vinet B, Leveille M, Prud'homme M, Tejedor A, Courteau M, Gougoux A, St-Louis G, Lapierre L, Piette Y. Hypoxemia during hemodialysis: A critical review of the facts. Am J Kidney Dis 1988; 11: 281-297.
18. Ward RA, Wathen RL, Williams TE. Effects of long-term bicarbonate hemodialysis (BHD) on acid-base status. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1982; 28: 295-298.

19. Goch FA. Dialysis of the future. *Kidney Int* 1988; 33 (Suppl 24): S100-S104.
20. Quereda C. Estabilidad hemodinámica en hemodiálisis. *Nefrología* 1987; 7: 122-124.
21. Campese VM. Cardiovascular instability during hemodialysis. *Kidney Int* 1988; 33 (suppl 24): S186-S190.
22. Zuchelli P. Hemodialysis-induced symptomatic hypotension. A review of pathophysiological mechanisms. *Int J Artif Organs* 1987; 10: 139-144.
23. Ritz E, Bommer J, Malluche H. Bicarbonate Dialysis-So What? *Contr Nephrol* 1985; 44: 78-96.
24. Henrich WL. Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30: 605-612.
25. Zucchelli P, Santoro A. Present and future of hemodialysis. *Nefrología* 1992; 12: 9-15.
26. Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Fassbinder W, Guillou PJ, Oulés R, Rizzoni G, Selwood NH, Wing AJ. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1985; XVI: 6.
27. Geerlings W, Tufveson G, Brunner FP, Ehrich JHH, Fassbinder W, Landais P, Mallick N, Margreiter R, Raine AEG, Rizzoni G, Selwood N. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XXI, 1990. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 (suppl 4): 5-29.
28. Gonzalez FM, Kirkendol PL, Pearson JE, Reisin E. The cardiovascular and metabolic effects of mixtures of acetate and succinate: A potential

- improvement in dialysate solutions. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1984; 21: 230-234.
29. Wathen RL, Ward RA, Harding GB, Meyer LC. Acid-base and metabolic responses to anion infusion in the anesthetized dog. Kidney Int 1982; 21: 592-599.
30. Dixon SR, Mc Kean WI, Pryor JE, Irvine ROH. Changes in acid base balance during peritoneal dialysis with fluid containing lactate ions. Clin Sci 1970; 39: 51-54.
31. Biasioli S, Chiaramonte S, Fabris A, Feriani M, Pisani E, Ronco C, La Greca G. Acid base balance in peritoneal dialysis using acetate and lactate. In: Petrella E, ed. Uremic Acidosis and Extracorporeal Treatment. Wichtig Editore. Milan 1983. pp: 97-122.
32. Veech RL. The untoward effects of the anions of dialysis fluids. Kidney Int 1988; 34: 587-597.
33. Arisi L, Caldereni C, David S, Manari A, Mancuso S, Cambi V. Acid base balance in hypertonic hemodiafiltration. In: Petrella E, ed. Uremic Acidosis and Extracorporeal Treatment. Wichtig Editore. Milan 1983. pp: 71-96.
34. Nawab ZM, Armstrong MK, Weissberger LE, Ing TS, Hayashi JA, Daugirdas JT. Use of lactate as a base in hemodialysis. Am J Nephrol 1987; 7: 434-439.
35. Dalal SP, Ajam M, Gupta DK, Gupta R, Nawab Z, Manahan FJ, Ing TS, Daugirdas JT. L-Lactate for high-efficiency hemodialysis: Feasibility studies and a randomized comparison with acetate and bicarbonate. Int J

Artif Organs 1989; 12: 611-617.

36. Dalal S, Yu AW, Gupta DK, Kar PM, Ing TS, Daugirdas JT. L-lactate high-efficiency hemodialysis: Hemodynamics, blood gas changes, potassium/phosphorus, and symptoms. Kidney Int 1990; 38: 896-903.

37. Torrente J, Coronel F, Herrero JA, Macia M, Barrientos A. Partial substitution of sodium lactate for sodium acetate in the bath fluid for hemodialysis. Artif Organs 1990; 14: 2-6.

38. Ballard FJ. The supply and utilization of acetate in mammals. Am J Clin Nutr 1972; 25:773-779.

39. Knowles SE, Jarrett IG, Filsell OH, Ballard FJ. Production and utilisation of acetate in mammals. Biochem J 1974; 142: 401-411.

40. Richards RH, Vreman HJ, Zager P, Feldman C, Blaschke T, Weiner MW. Acetate metabolism in normal human subjects. Am J Kidney Dis 1982; 2: 47-57.

41. Skutches CL, Holroyde CP, Myers RN, Paul P, Reichard GA. Plasma acetate turnover and oxidation. J Clin Invest 1979; 64: 708-713.

42. Sigler MH, Skutches CL, Teehan BP, Cooper JH, Reichard GA. Acetate and energy metabolism during hemodialysis. Kidney Int 1983; 24 (suppl 16): S97-S101.

43. Danielsson A, Gutierrez A, Hultman E, Bergstrom J. Patient-related factors influencing the plasma acetate concentration during haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1987; 2: 526-530.

44. Randle PJ, England PJ, Denton PM. Control of the tricarboxylate cycle and its interactions with glycolysis during acetate utilisation in rat heart. *Biochem J* 1970; 117: 677-695.
45. Williamson JR. Effects of insulin and starvation on the metabolism of acetate and pyruvate by the perfused rat heart. *Biochemistry* 1964; 93: 97-106.
46. Karlsson N, Fellenius E, Kiessling KH. The metabolism of acetate in the perfused hindquarter of the rat. *Acta Physiol Scand* 1974; 93: 391-400.
47. Campagnari F, Webster LT. Purification and properties of Acetyl Coenzyme A synthetase from bovine heart mitochondria. *J Biol Chem* 1963; 238: 1628-1633.
48. Vinay P, Cardoso M, Tejedor A, Prud'home M, Levelille M, Vinet B, Courteau M, Gougoux A, Rengel M, Lapierre L, Piette Y. Acetate metabolism during hemodialysis: Metabolic considerations. *Am J Nephrol* 1987; 7: 337-354.
49. Tolchin N, Roberts JL, Hayashi J, Lewis EJ. Metabolic consequences of higher mass-transfer hemodialysis. *Kidney Int* 1977; 11: 366-378.
50. Vreman HJ, Assomull VM, Kaiser BA, Blaschke TF, Weiner MW. Acetate metabolism and acid-base homeostasis during hemodialysis: Influence of dialyzer efficiency and rate of acetate metabolism. *Kidney Int* 1980; 18 (suppl 10): S62-S74.
51. Wingert KJ, Weiner MW. Acetate transfer across membranes of artificial kidneys in vitro. *Kidney Int* 1979; 15: 593-600.

52. Mansell MA. Acetate or bicarbonate for haemodialysis? Br Med J 1983; 287: 308-309.
53. Kaiser BA, Potter DE, Bryant RE, Vreman HJ, Weiner MW. Acid-base changes and acetate metabolism during routine and high-efficiency hemodialysis in children. Kidney Int 1981; 19: 70-79.
54. Kveim M, Nesbakken R. Utilization of exogenous acetate during hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1974; 20: 169-174.
55. Yamakawa M, Yamamoto T, Kishimoto T, Mizutani Y, Yatsuboshi M, Nishitani H, Hirata S, Horiuchi N, Maekawa M. Serum levels of acetate and TCA cycle intermediates during hemodialysis in relation to symptoms. Comparative study between hemodialysis with acetate versus bicarbonate dialysate. Nephron 1982; 32: 155-161.
56. Mansell MA, Crowther A, Laker MF, Wing AJ. The effect of hyperacetatemia on cardiac output during regular hemodialysis. Clin Nephrol 1982; 18: 130-134.
57. Gonzalez FM, Pearson JE, Garbus SB, Holbert RD. On the effects of acetate during hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1974; 20: 169-174.
58. Vinay P, Prud'Homme M, Vinet B, Cournoyer G, Degoulet P, Leville M, Gougoux A, St-Louis G, Lapierre L, Piette Y. Acetate metabolism and bicarbonate generation during hemodialysis: 10 years of observation. Kidney Int 1987; 31: 1194-1204.
59. Guarnieri Gf, Carretta R, Toigo G, Campanacci L. Acetate intolerance in chronic uremic patients. Nephron 1979; 24: 212-216.

60. Lewis EJ, Tolchin N, Roberts JL. Estimation of the metabolic conversion of acetate to bicarbonate during hemodialysis. *Kidney Int* 1980; 18 (suppl 10): S51-S55.
61. Skutches CL, Sigler MH, Teehan BP, Cooper JH, Reichard GA. Contribution of dialysate acetate to energy metabolism: Metabolic implications. *Kidney Int* 1983; 23: 57-63.
62. Morin RJ, Davidson WD. Conversion of acetate to CO₂, lipids, proteins, and lipoproteins during hemodialysis in humans. *Uremia Invest* 1984-1985; 8: 61-67.
63. Rorke SJ, Davidson WD, Guo SS, Morin RJ. Metabolic fate of C¹⁴-acetate during dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1976; 13:394-400.
64. Davidson WD, Rorke SJ, Guo LSS, Morin RJ. Comparison of acetate-I-C¹⁴ metabolism in uremic and non-uremic dogs. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1897-1902.
65. Torrente J, Ruiz-Gonzalez MC, Diez-Baylon JC, Coronel F, Barrientos A. Acetate "slow metabolizers": a real phenomenon? *International Nephrology X Congress*. London 1987. Abstract 387.
66. Panzetta G, Tessitore N, Schiavon R, Panebianco R, Maschio G. Effects of acetate on glucose metabolism and cellular ATP content during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1988; 29: 179-184.
67. Vinay P, Prud'Homme M, Vinet B, Gougoux A, Leveillee M, St-Louis G, Lapierre L, Piette Y. The acid-base status does not influence the rate of acetate metabolism in hemodialyzed patients. *Clin Invest Med* 1986; 9:

68. Crouse JR, Gerson CD, De Carli LM, Liever CS. Role of acetate in the reduction of plasma free fatty acids produced by ethanol in man. *J Lipid Res* 1968; 9: 509-511.
69. Nilsson NO, Belfrage P. Effects of acetaldehyde and ethanol on lipolysis in isolated rat adipocytes. *J Lipid Res* 1978; 19:737-739.
70. Savdie E, Mahony F, Stewart JH. Effect of acetate on serum lipids in maintenance hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977; 23:385-387.
71. Scheppach W, Kortmann B, Burghardt W, Keller F, Kasper H, Bahner U, Teschner M, Heidland A. Effects of acetate during regular hemodialysis. *Clin Nephrol* 1988; 29: 19-27.
72. Wathen RL, Keshaviah P, Hommeyer P, Cadwell K, Comty CM. The metabolic effects of haemodialysis with and without glucose in the dialysate. *Am J Clin Nutr* 1987; 31: 1870-1875.
73. Akanji AO, Sacks S. Effect of acetate on blood metabolites and glucose tolerance during haemodialysis in uraemic non-diabetic and diabetic subjects. *Nephron* 1991; 57: 137-143.
74. Anderson DHE, Rojdmarm S, Hed R, Sundblad L. Hypercalcemic and calcium-antagonist effects on insulin release and oral glucose tolerance in man. *Acta Med Scand* 1982; 211: 35-537.
75. De Fronzo RA, Lang R. Hypophosphatemia and glucose intolerance: evidence for tissue insensitivity to insulin. *N Engl J Med* 1980; 303: 1259-1260.

76. Tekkanat KK, Port FK, Schmaltz S, Chen T, Fox IH. Excessive ATP degradation during hemodialysis against sodium acetate. J Lab Clin Med 1988; 112: 686-693.
77. Daugirdas JT, Nawab ZM. Acetate relaxation of isolated vascular smooth muscle. Kidney Int 1987; 32: 39-46.
78. Steffen RP, McKenzie JE, Bockman EL, Haddy FJ. Changes in dog gracilis muscle adenosine during exercise and acetate infusion. Am J Physiol 1983; 244: H387-H395.
79. Rubio R, Berne RM. Release of adenosine by the normal myocardium in dogs and its relationship to the regulation of coronary resistance. Circulation Res 1969; 25: 407-415.
80. Dobson JG, Rubio R, Berne RM. Role of adenine nucleotides, adenosine, and inorganic phosphate in the regulation of skeletal muscle blood flow. Circulation Res 1971; 29: 375-384.
81. Caparrotta L, Fassina G, Frolidi G, Poja R. Antagonism between (-)-N⁶-phenylisopropyladenosine (PIA) and the dihydropyridine calcium channel facilitator Bay K8644 on guinea pig isolated atria. Br J Pharmacol 1987; 90: 23-30.
82. Bohm M. Cardiac effects of adenosine. Mechanism of action, pathophysiologic and clinical significance. Klin Wochenschr 1987; 65: 487-499.
83. Knudsen F, Andersen PT. Cellular hypoxia during hemodialysis. Blood Purification 1985; 3: 179-183.

84. Cohen RD, Simpson R. Lactate metabolism. *Anesthesiology* 1975; 43: 661-673.
85. Hermansen L, Stensvold I. Production and removal of lactate during exercise in man. *Acta Physiol Scand* 1972; 86: 191-201.
86. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Hyperlactataemia and metabolic acidosis during haemofiltration using lactate-buffered fluids. *Nephron* 1991; 59: 461-465.
87. Davenport A, Will EJ, Davison AM. The effect of lactate-buffered solutions on the acid-base status of patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 800-804.
88. Oliva PB. Lactic acidosis. *Am J Med* 1970; 48: 209-225.
89. Bosch J, Constantiner M, Belledonne M, MacMoune F, Glabman S, von Albertini B. Bicarbonate generation and red blood cell (RBC) hypocapnia during acetate hemodialysis (AcHD). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1981; 27: 172-175.
90. Bosch JP, Glabman S, Moutoussis G, Belledonne M, Von Albertini B, Kahn T. Carbon dioxide removal in acetate hemodialysis: Effects on acid base balance. *Kidney Int* 1984; 25: 830-837.
91. Degoulet P, Reach I, Di Gulio S, Devries C, Rouby JJ, Aime F, Voulanthén M. Epidemiology of dialysis induced hypotension. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18: 133-145.
92. Lazarus JM, Henderson LW, Kjellstrand CM, Weiner MW, Henrich WL, Hakim RM. Cardiovascular instability during hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 28: 656-665.

93. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, King A, Barre PE. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 1990; 55: 114-120.
94. Ramirez G, Brueggemeyer CD, Newton JL. Cardiac arrhythmias on hemodialysis in chronic renal failure patients. *Nephron* 1984; 36: 212-218.
95. Kimura K, Tabei K, Asano Y, Hosoda S. Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. *Nephron* 1989; 53: 201-207.
96. Hung J, Harris PJ, Uren RF, Tiller DJ, Kelly DT. Uremic cardiomyopathy-effect of hemodialysis on left ventricular function in end-stage renal failure. *N Engl J Med* 1980; 302: 547-551.
97. Kramer W, Wizemann V, Thormann J, Kindler M, Mueller K, Schlepper M. Cardiac dysfunction in patients on maintenance hemodialysis. I. The importance of associated heart disease in determining alterations of cardiac performance. *Contr Nephrol* 1986; 52: 97-109.
98. Kramer W, Wizemann V, Lammlein G, Thormann J, Kindler M, Schlepper M, Schutterle G. Cardiac dysfunction in patients on maintenance hemodialysis. II. Systolic and diastolic properties of the left ventricle assessed by invasive methods. *Contr Nephrol* 1986; 52: 110-124.
99. Alpert MA. Cardiac performance during different renal replacement methods: Hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Contr Nephrol* 1986; 52: 86-96.
100. Wizemann V, Kramer W, Bechthold A, Thormann J. Acute effects of dialysis on myocardial contractility: Influence of cardiac status and

calcium/potassium ratio. *Contr Nephrol* 1986; 52: 60-68.

101. Wizemann V, Kramer W. Choice of ESRD treatment strategy according to cardiac status. *Kidney Int* 1988; 33 (suppl 24): S191-S195.

102. Ritz E, Ruffmann K, Rambašek M, Mall G, Schmidli M. Dialysis hypotension. Is it related to diastolic left ventricular malfunction? *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 293-297.

103. Ritz E, Rambašek M, Ruffmann K, Mandelbaum A. Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to cardiovascular instability on dialysis. *Nephrol Dial transplant* 1990; 5 (suppl 1): 93-97.

104. Kersh ES, Kronfield SJ, Unger A, Popper RW, Cantor S, Cohn K. Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *N Engl J Med* 1974; 290: 650-653.

105. Henrich WL. Autonomic insufficiency. *Arch Intern Med* 1982; 142: 339-344.

106. Zucchelli P, Santoro A, Sturani A, Degli Espoti E, Chiarini C, Zuccala A. Effects of hemodialysis and hemofiltration on the autonomic control of circulation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1994; 30: 163-167.

107. Ikram H, Lynn KL, Bailey RR, Little PJ. Cardiovascular changes in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 24: 371-376.

108. Hampl H, Paeppler H, Unger V, Fischer C, Resa I, Kessel M. Hemodynamic changes during hemodialysis, sequential ultrafiltration, and hemofiltration. *Kidney Int* 1980; 18 (suppl 10): S83-S88.

109. Vandenbogaerde JF, Vanholder RC, Everaert JA, Vogelaers DP, Colardyn FA, Ringoir SM, Clement DL. Cardiac output-changes during hemodialysis with ultrafiltration. Clin Nephrol 1988; 29: 88-92.
110. Baldamus CA, Ernst W, Frei U, Koch KM. Sympathetic and hemodynamic response to volume removal during different forms of renal replacement therapy. Nephron 1982; 31: 324-332.
111. Rozich JD, Smith B, Thomas JD, Zile MR, Kaiser J, Mann DL. Dialysis-induced alterations in left ventricular filling: Mechanisms and clinical significance. Am J Kidney Dis 1991 ; 17: 277-285.
112. Leunissen KML, Van der Berg BW, Cheriex EC. Influence of fluid removal during haemodialysis on macro-and skin microcirculation. Haemodynamic pathophysiologic study of fluid removal during haemodialysis. Nephron 1990; 54: 162-168.
113. Huting J, Kramer W, Charra B. Asymetric septal hypertrophy and left atrial dilatation in patients with end-stage renal disease on long-term hemodialysis. Clin Nephrol 1989; 32: 276-283.
114. Heber ME, Lahiri A, Thompson D, Raftery EB. Baroreceptor, not left ventricular, dysfunction is the cause of hemodialysis hypotension. Clin Nephrol 1989; 32: 79-86.
115. Daugirdas JT, Ing TS, Chen WT, Hano JE. Hemodynamic response to volume depletion in acutely uremic dogs. Am J Physiol 1984; 247:H229-H236.

116. Daugirdas JT, Purandare VV, Ing TS, Chen WT, Popli S, Hano JE, Klok MA. Ultrafiltration hemodynamics in an animal model: Effect of a decreasing plasma sodium level. *Trans Am Soc Intern Artif Organs* 1984; 30: 603-609.
117. Danielson A, Freyschuss U, Bergstrom J. The physiological response to isovolemic hemodialysis isolated ultrafiltration and sham dialysis in healthy man. A short overview. *Nefrología* 1987; 7 (supl 3): 92-98.
118. Raja RM, Kramer MS, Rosenbaum JL, Bolisay C, Krug M. High sodium dialysate with addition of chloride, acetate and bicarbonate. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1981; 27: 36-39.
119. Aguilera D, Diab N, Faivre JM. Influence of sodium dialysate variation on hemodynamic stability. *Kidney Int* 1988; 34 (suppl 25): S187-S189.
120. Kramer BK, Ress KM, Ulshofer TM, Risler T. Hemodynamic and hormonal effects of low or high sodium hemodialysis. *Kidney Int* 1988; 34 (suppl 25): S192-S195.
121. Cybulsky AVE, Matni A, Hollomby DJ. Effects of high sodium dialysate during maintenance hemodialysis. *Nephron* 1985; 41: 57-61.
122. Henrich WL, Woodard TD, Meyer BD, Chappel TR, Rubin LJ. High sodium bicarbonate and acetate hemodialysis: Double-blind crossover comparison of hemodynamic and ventilatory effects. *Kidney Int* 1983; 24: 240-245.
123. Shimizu AG, Taylor DW, Sackett DL, Smith EKM, Barnes CC, Hoda P, Lennox G, Martin J, McNeaney H, Mukjerhee J, Uniyal B. Reducing patient morbidity from high-efficiency hemodialysis: A double-blind crossover

trial. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1983; 29: 666-668.

124. Quereda C, Orofino L, Marcén R, Sabater J, Matesanz R, Ortuño J. Estabilidad hemodinámica en hemodiálisis. Influencia del dializado y de la biocompatibilidad de la membrana. Nefrología 1987; 7 (supl 3): 99-104.

125. Quereda C, Orofino L, Marcén R, Sabater J, Matesanz R, Ortuño J. Influence of dialysate and membrane biocompatibility on hemodynamic stability in hemodialysis. Int J Artif Organs 1988; 11:259-264.

126. Van Stone JC, Bacer J, Carey J. The effect of dialysate sodium concentration on body fluid distribution during hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1980; 26: 383-385.

127. Murisasco A, France G, Leblond G, Durand C, El Mehdi M, Crevat A, Elsen R, Boobes Y, Baz M. Sequential sodium therapy allows correction of sodium-volume balance and reduces morbidity. Clin Nephrol 1985; 24: 201-208.

128. Kouw PM, Vries PMJM, Oe PL. Interstitial correction of blood volume decrease during hemodialysis. Int J Artif Organs 1989; 12:626-631.

129. Fleming SJ, Wilkinson JS, Aldridge C, Greenwood RN. Blood volume change during isolated ultrafiltration and combined ultrafiltration-dialysis. Nephrol Dial Transplant 1988; 3: 272-276.

130. Rodriguez M, Pederson JA, Llach F. Effect of dialysis and ultrafiltration on osmolality, colloid osmotic pressure and vascular refilling rate. Kidney Int 1985; 28: 808-813.

131. Vries PMJM. Fluid Balance During haemodialysis and haemofiltration: The effect of dialysate sodium. *Nephrol Dial Transplant* 1990 (suppl 1): 158-161.
132. Locatelli F, Ponti R, Pedrini L, Filippo S. Adequate sodium balance and cardiovascular stability. *Nephrol Dial Transplant* 1990 (suppl 1): 141-143.
133. Henrich WL, Hunt JM, Nixon JV. Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. *N Engl J Med* 1984; 310: 19-23.
134. Nixon JV, Mitchell JH, McPhaul JJ, Henrich WL. Effect of hemodialysis on left ventricular function. Dissociation of changes in filling volume and in contractile state. *J Clin Invest* 1983; 71: 377-384.
135. Sherman RA, Bialy GB, Gazinski B, Bernholc AS, Eisinger RP. The effect of dialysate calcium levels on blood pressure during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 244-247.
136. Maynard JC, Cruz C, Kleerekoper M, Levin NW. Blood pressure response to changes in serum ionized calcium during hemodialysis. *Ann Intern Med* 1986; 104: 358-361.
137. Maggiore Q, Pizzarelli F, Sisca S, Zoccali C, Parlongo S, Nicolo F, Creazzo G. Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 28: 523-527.
138. Coli U, Landini S, Lucatello S, Fracasso A, Morachiello P, Righetto F, Scanferia F, Onesti G, Bazzato G. Cold as cardiovascular

- stabilizing factor in hemodialysis : Hemodynamic evaluation. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1983; 29: 71-75.
139. Mahida BH, Dumler F, Zasuwa G, Fleig G, Levin NW. Effect of cooled dialysate on serum catecholamines and blood pressure stability. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1983; 29: 384-389.
140. Quereda C, Marcén R, Orofino L, Lamas S, Sabater J, Villafruela JJ, Ortuño J. Temperatura del dializado y estabilidad hemodinámica en hemodiálisis. Nefrología 1987; 7: 149-155.
141. Orofino L, Marcén R, Quereda C, Villafruela JJ, Sabater J, Matesanz R, Pascual J, Ortuño J. Epidemiology of symptomatic hypotension in hemodialysis: Is cool dialysate beneficial for all patients?. Am J Nephrol 1990; 10: 177-180.
142. Lindholm T, Thysell H, Yamamoto B, Forsberg B, Gullberg CA. Temperature and vascular stability in hemodialysis. Nephron 1985; 39: 130-133.
143. Marcén R, Quereda C, Orofino L, Lamas S, Teruel JL, Matesanz R. Hemodialysis with low- temperature dialysate: A long-term experience. Nephron 1988; 49: 29-32.
144. Marcén R, Orofino L, Quereda L, Pascual J, Ortuño J. Effects of cool dialysate in dialysis-related symptoms. Nephron 1990; 54: 356-357.
145. Kerr PG, van Bakel C, Dawborn JK. Assessment of symptomatic benefit of cool dialysate. Nephron 1989; 52: 166-169.
146. Daugirdas JT, Ing TS, Klok MA, Vestal RE, Hano JE, Razma PE. Ultrafiltration hemodynamics in conscious, uremic dogs: Effect of

extracorporeal blood temperature. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1983; 29: 688-692.

147. Orofino L, Quereda C, Marcén R, Jorge P, Villafruela JJ, Sabater J, Herrero JA, Ortuño J. Efectos de la temperatura y la recirculación con dializador intercalado sobre la hemodinámica del perro. Nefrología 1989; 9 (supl 1): 60.

148. Orofino L, Quereda C, Marcén R, Sabater J, Villafruela JJ, Jorge P, Herrero JA, Ortuño J. Ultrafiltración aislada a distintas temperaturas. Nefrología 1989; 9 (supl 1): 61.

149. Branger B, Deschodt G, Oules R, Balducchi JP, Granolleras C, Alsabadani B, Fourcade J, Shaldon S. Biocompatible membranes and hemodynamic tolerance to hemodialysis. Kidney Int 1988; 33 (suppl 24): S196-S197.

150. Hampf H, Klopp H, Wolfgruber M, Pustelnik A, Schiller R, Hanefesld F, Kessel M. Advantages of bicarbonate hemodialysis. Int J Artif Organs 1982; 6: 410-414.

151. Wehele B, Asaba H, Castenfors J, Furst P, Gunnarsson B, Shaldon S, Bergstrom J. Hemodynamics changes during sequential ultrafiltration and dialysis. Kidney Int 1979; 15:411-418.

152. Schohn D, Schmitt, Jahn H. Myocardial impairment in chronic hemodialysis patients. Contr Nephrol 52: 69-85. Karger, Basel 1986.

153. Aizawa Y, Ohmori T, Imai K, Nara Y, Matsudka M, Hirasawa Y. Depressant action of acetate upon the human cardiovascular system. Clin Nephrol 1977; 8: 477-480.

154. Daugirdas JT, Nawab ZM, Hayashi JA. Hemodialysis hemodynamics in an animal model: Effect of using an acetate-buffered dialysate. *J Lab Clin Med* 1986; 107: 517-524.
155. Keshaviah P, Carlson L, Constantini E, Shapiro F. Dialysis induced hypoxemia and hypotension are not casually related. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 159-162.
156. Daugirdas JT, Wang X, Nutting C, Swanson V, Agrawal A. Depressant effect of acetate in isolated cardiac tissue. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 566-570.
157. Schick EC, Idelson BA, Liang C, Redline C, Bernard DB. Comparison of the hemodynamic response to hemodialysis with acetate or bicarbonate. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29: 25-28.
158. Mansell MA, Morgan SH, Moore R, Kong CH, Laker MF, Wing AJ. Cardiovascular and acid-base effects of acetate and bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 1: 229-232.
159. Leenen FH, Buda AJ, Smith DL, Farrel S, Levine DZ, Uldall PR. Hemodynamic changes during acetate and bicarbonate hemodialysis. *Artif Organs* 1984; 8:411-417.
160. Maeda K, Fujita Y, Shinzato T, Morita H, Kobayakawa H, Takai I. Mechanism of dialysis-induced hypotension. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1989; 35: 245-247.
161. Nakamura Y, Ikeda T, Takata S, Yokoi H, Hirono M, Abe T, Takazakura E, Kobayashi KI. The role of peripheral capacitance and resistance vessels in hypotension following hemodialysis. *Am Heart J* 1991; 121:

162. Vincent JL, Vanherweghem JL, Degaute JP, Berre J, Dufaye P, Kahn RJ. Acetate-induced myocardial depression hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 1982; 22: 653-657.

163. Leunissen KML, Hoorntje SJ, Fiers HA, Dekkers WT, Mulder AW. Acetate versus bicarbonate hemodialysis in critically ill patients. *Nephron* 1986; 42: 146-151.

164. Huyghebaert MF, Dhainaut JF, Monsallier JF, Schlemmer B. Bicarbonate hemodialysis of patients with acute renal failure and severe sepsis. *Crit Care Med* 1985; 13: 840-843.

165. Landín Limeses L, Bouza Alvarez C, Martín del Yerro JL, Fernandez Alvaro P, Molina Manzano J, Liste Jimenez D, Orte Martinez L. Hemodiálisis con acetato en el fracaso renal agudo. Cambios hemodinámicos. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 621-624.

166. Ruder MA, Alpert MA, Van Stone J, Selmon MR, Kelly DL, Haynie JD, Perkins SK. Comparative effects of acetate and bicarbonate hemodialysis on left ventricular function. *Kidney Int* 1985; 27: 768-773.

167. Freyshuss U, Asaba H, Damitzsson A, Bergstrom J. Cardiovascular adaptation to dialysis in healthy man. *Contr Nephrol* 1984 41: 376-379.

168. Iseki K, Onoyama K, Maeda T, Shimamatsu K, Harada A, Fujimi S, Omae T. Comparison of hemodynamics induced by conventional acetate hemodialysis, bicarbonate hemodialysis and ultrafiltration. *Clin Nephrol* 1980; 14: 294-298.

169. Chen TS, Friedman HS, Smith AJ, Del Monte ML. Hemodynamic changes during hemodialysis: role of dialysate. Clin Nephrol 1983; 20: 190-196.
170. Saragoca MA, Bessa AMA, Mulinari RA, Draibe SA, Ribeiro AB, Ramos OL. Sodium acetate, an arterial vasodilator: Haemodynamic characterisation in normal dogs. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1984; 21: 221-224.
171. Keshaviach P, Ilstrup K, Constantini E, Berkseth R, Shapiro F. The influence of ultrafiltration (UF) and diffusion on cardiovascular parameters. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1980; 26: 328-332.
172. Jaraba M, Castillo D, Guerrero R, Martin-Malo A, Gonzalez FM, Gomez J, Mayol J, Aljama P. Respuesta cardiovascular fisiológica a la hemodiálisis convencional: estudio en ausencia de uremia. Nefrología 1986; 5 (supl): 173
173. Hakim RM, Pontzer MA, Tilton D, Lazarus JM, Gottlieb MN. Effects of acetate and bicarbonate dialysate in stable chronic dialysis patients. Kidney Int 1985; 28: 535-540.
174. Franco A, Perez R, Luño E, Junco J, Robles R, Valderrábano F. Cambios en el volumen plasmático y en la presión coloidosmótica en hemodiálisis con acetato versus bicarbonato. Nefrología 1988; 8: 351-356.
175. Kishimoto T, Yamamoto K, Yamamoto T, Mizutani Y, Horiuchi N, Hirata S, Yamagami S, Yamakawa M, Maekawa M. Acetate intolerance in hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1983; 29:

176. La Greca G, Feriani M, Bragantini L, Petrosino L, Santoro A, Altieri P. Effects of acetate and bicarbonate dialysate on vascular stability: a prospective multicenter study. *Int J Artif Organs* 1987; 10: 157-162.
177. Okusa MD, Landwehr DM. Comparison of blood pressure stability with acetate and bicarbonate hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 28: 518-522.
178. Raja RM, Kramer MS, Rosenbaum JL, Fernandes M, Barber K. Hemodialysis with varying dialysate bicarbonate concentration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 28: 514-517.
179. Malberti F, Surian M, Colussi G, Minetti L. Acid-base status and dialysis symptoms in different forms of renal replacement therapy. *Kidney Int* 1988; 33 (suppl 24): S117-S119.
180. Pagel MD, Ahmad S, Vizzo JE, Scribner BH. Acetate and bicarbonate fluctuations and acetate intolerance during dialysis. *Kidney Int* 1982; 21: 513-518.
181. Bijaphala S, Bell AJ, Bennett CA, Evans SM, Dawborn JK. Comparison of high and low sodium bicarbonate and acetate dialysis in stable chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1985; 23: 179-183.
182. Van Geelen JA, Woittiez AJJ, Schalekamp MADH. Bicarbonate versus acetate hemodialysis in ventilated patients. *Clin Nephrol* 1987; 28:130-133.
183. Otte KE, Lillevnag ST, Rasmussen AG, Christensen HK, Pedersen FB. Acetate or bicarbonate for haemodialysis: A randomised, double-blind

controlled trial. Nephrol Dial Transplant 1990; 5: 931-936.

184. Brautbar N, Shinaberger JH, Miller JH, Nachman M. Hemodialysis hypoxemia: Evaluation of mechanisms utilizing sequential ultrafiltration-dialysis. Nephron 1980; 26: 96-99.

185. Preznant DJ. Effect of uremia and treatment on pulmonary function. Lung 1990; 168:1-14.

186. De Broe ME, Heyrman RM, De Backer WA, Verpooten GA, Vermeire PA. Pathogenesis of dialysis-induced hypoxemia: A short overview. Kidney Int 1988; 33 (suppl 24): S57-S61.

187. Burns CB, Scheinhorn DJ. Hypoxemia during hemodialysis. Arch Intern Med 1982; 142: 1350-1353.

188. De Broe ME, De Backer WA. Pathophysiology of hemodialysis-associated hypoxemia. Adv Nephrol 1989; 18: 297-316.

189. Garella S, Chang BS. Hemodialysis-associated hypoxemia. Am J Nephrol 1984; 4: 273-279.

190. Fischbach M, Hamel G, Meunier-Carus J, Tarral E, Zita C, Geisert J. Acetate hemodialysis in children: Carbon dioxide removal with or without hypoxemia if a high-permeable membrane is used. Nephron 1986; 42: 185-186.

191. Eiser AR. Pulmonary gas exchange during hemodialysis and peritoneal dialysis: Interaction between respiration and metabolism. Am J Kidney Dis 1985; 6: 131-142.

192. Quebbeman EJ, Maierhoffer WJ, Piering WF. Mechanisms producing hypoxemia during hemodialysis. Crit Care Med 1984; 12: 359-363.
193. Blanchet F, Kanfer A, Cramer E, Benyahia A, Georges R, Mery JP, Amiel C. Relative contribution of intrinsic lung dysfunction and hypoventilation to hypoxemia during hemodialysis. Kidney Int 1984; 26: 430-435.
194. Hunt JM, Chappel TR, Henrich WL, Rubin LJ. Gas exchange during dialysis. Contrasting mechanisms contributing to comparable alterations with acetate and bicarbonate buffers. Am J Med 1984; 77: 255-260.
195. Soliani F, Davoli V, Franco V, Lindner G, Lusenti T, Parisoli A, Brini M, Borgatti PP. Intradialytic changes of the oxyhaemoglobin dissociation curve during acetate and bicarbonate haemodialysis. Possible interactions with haemodialysis-associated hypoxaemia. Nephrol Dial Transplant 1990; 5 (Suppl 1): 119-121.
196. Agazia B, Guarda L, Lombini C, Saporiti E. Continuous transcutaneous gas monitoring in adults on regular dialysis treatment. Int J Artif Organs 1989; 12: 103-110.
197. Ahmad S, Pagel M, Shen F, Vizzo J, Scribner BH. Effects of oxygen administration on the manifestation of acetate intolerance in dialysis patients. Am J Nephrol 1982; 2: 256-260.
198. Romaldini H, Stabile C, Faro S, Lopes Dos Santos M, Ramos OL, Ribeiro Ratto O. Pulmonary ventilation during hemodialysis. Nephron 1982; 32: 131-134.

199. Brautbar N, Shinaberger JH, Miller JH, Nachman M. Hemodialysis hypoxemia: Evaluation of mechanisms utilizing sequential ultrafiltration-dialysis. *Nephron* 1980; 26: 96-99.
200. Blumberg A, Keller G. Oxygen consumption during maintenance hemodialysis. *Nephron* 1979; 23: 276-281.
201. Garcia de Vinuesa S, Resano M, Luño J, Junco E, Gonzalez C, Berril G, Valderrábano F. Leucopenia, hipoxemia y activación del complemento durante hemodiálisis y ultrafiltración. Influencia del líquido de diálisis sobre la biocompatibilidad de la membrana. *Nefrología* 1987; 7 (supl 3): 38-47.
202. De Backer WA, Verpooten GA, Borgonjon DJ, Vermeire PA, Lins RR, De Broe ME. Hypoxemia during hemodialysis: Effects of different membranes and dialysate compositions. *Kidney Int* 1983; 23: 738-743.
203. Dolan MJ, Whipp BJ, Davidson WD, Weitzman RE, Wasserman K. Hypopnea associated with acetate hemodialysis: Carbon dioxide flow-dependent ventilation. *N Engl J Med* 1981; 305:72-75.
204. Peces Serrano R, Alvarez Grande J. Hipoxemia durante hemodiálisis en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. *Nefrología* 1987; 7(supl 3): 79-83.
205. Peces Serrano R, Fernandez Vega F, Alvarez Grande J. Hypoxemia during hemodialysis in patients with impairment in pulmonary function. *Nephron* 1986; 42: 14-18.
206. Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KL, Jacob HS. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from

- complement activation by dialyzer cellophane membranes. J Clin Invest 1977; 59: 879-888.
207. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS. Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. N Engl J Med 1977; 296: 769-774.
208. Vanholder RC, Pauwels RA, Vandenbogaerde JF, Lamont HH, Van Der Sraeten ME, Ringoir SM. Cuprophane reuse and intradialytic changes of lung diffusion capacity and blood gases. Kidney Int 1987; 32: 117-122.
209. Walker F, Lindsay R, Sibbald W, Linton A. Changes in pulmonary vascular tone during early hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1984; 30: 168-172.
210. Hakim RM, Lowrie EG. Hemodialysis-associated neutropenia and hypoxemia: The effect of dialyzer membrane materials. Nephron 1982; 32:32-39.
211. Hakim RM, Lowrie EG. Effect of dialyzer reuse on leukopenia, hypoxemia and total hemolytic complement system. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1980; 26: 159-163.
212. Castillo D, Guerrero R, Barrio V, Escassi A, Martín-Malo A, Aljama P. Hemodinámica pulmonar e intercambio alveolo-capilar durante la hemodiálisis: Estudio en un modelo animal. Nefrología 1989; 9: 293-303.
213. Castillo D, Guerrero R, Jaraba M, Salvatierra A, Escassi A, Martín-Malo A, Pujol J, Aljama P. Estudio de la hipertensión pulmonar aguda durante la hemodiálisis: Un fenómeno dependiente de la biocompatibilidad. Nefrología 1987; 7 (supl 3): 84-91.

214. Fountain SW, Martin BA, Musclove CE, Cooper JD. Pulmonary leukostasis and its relationship to pulmonary dysfunction in sheep and rabbits. *Circ Res* 1980; 46: 175-180.
215. Wathen RL, Ferris FZ, Nagar D, Keshaviah P. An alternative explanation for dialysis-induced arterial hypoxemia (AH). *Kidney Int* 1978; 14:689.
216. Raja RM, Kramer MS, Rosenbaum JL, Bolisay GG, Krug MJ. Hemodialysis associated hypoxemia. Role of acetate and pH in etiology. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1981; 27: 180-183.
217. Gilli Y, Binswanger U. Continuous pulse-oxymetry during haemodialysis. *Nephron* 1990; 55: 368-371.
218. Lins RL, Verresen L, De Backer WA, De Broe ME. Hypoventilation during hemodialysis. *Nephron* 1986; 43: 308-309.
219. Sherlock J, Ledwith J, Letteri JM, Hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis: Reflex response to removal of CO₂ across the dialyzer. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977; 23: 406-419.
220. Tolchin N, Roberts JL, Lewis EJ. Respiratory gas exchange by high-efficiency hemodialyzers. *Nephron* 1978; 21: 137-145.
221. Dumlér F, Levin NW. Leukopenia and hypoxemia. Unrelated effects of hemodialysis. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1103-1106.
222. Igarashi H, Kioi S, Gejyo F, Arakawa M. Physiologic approach to dialysis-induced hypoxemia. Effects of dialyzer material and dialysate composition. *Nephron* 1985; 41: 62-69.

223. Habte B, Carter R, Shamebo M, Veicht J, Boulton Jones JM. Dialysis induced hypoxemia. Clin Nephrol 1982; 18: 120-125.
224. Patterson RW, Nissenson AR, Miller J, Smith RT, Narins RG, Sullivan SF. Hypoxemia and pulmonary gas exchange during hemodialysis. J Appl Physiol 1981; 50: 259-264.
225. Nissenson AR. Prevention of dialysis-induced hypoxemia by bicarbonate dialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1980; 26: 339-342.
226. De Backer WA, Heyrman RM, Wittesaele WM, Van Waelegheem JP, Vermeire PA, De Broe ME. Ventilation and breathing patterns during hemodialysis-induced carbon dioxide unloading. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 406-410.
227. Heyrman RM, De Backer WA, Van Waelegheem JP, De Broe ME. The effect of acetate on ventilation in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1989; 4: 1060-1064.
228. Oh MS, Uribarri J, Del Monte ML, Heneghan WF, Kee CS, Friedman EA. A mechanism of hypoxemia during hemodialysis. Am J Nephrol 1985; 5: 366-371.
229. Ikeda T, Hirasawa Y, Aizawa J, Shibata A, Gejio F, Ei K. Effect of acetate upon arterial gases. J Dial 1979; 3:135-141.
230. Faro S, Stabile C, Lopes dos Santos M, Romaldini H, Ribeiro Ratto O. Central venous blood composition and the pulmonary ventilation during hemodialysis. Nephron 1985; 41: 45-49.

231. Sherlock J, Ledwith J, Letteri J. Determinants of oxygenation during hemodialysis and related procedures. A report of data acquired under varying conditions and a review of the literature. *Am J Nephrol* 1984; 4:158-168.
232. Eiser AR, Jayamanne D, Kokseng C, Che H, Slifkin RF, Neff MS. Contrasting alterations in pulmonary gas exchange during acetate and bicarbonate hemodialysis. *Am J Nephrol* 1982; 2: 123-127.
233. Romaldini H, Rodriguez-Roisin R, Lopez FA, Ziegler TW, Bencowitz HZ, Wagner PD. The mechanisms of arterial hypoxemia during hemodialysis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 780-784.
234. De Peterson H, Swanson AG; Acute encephalopathy occurring during hemodialysis. *Arch Intern Med* 1964; 113:877-880.
235. Maher JF, Schriner GE. Hazards and complications of dialysis. *N Engl J Med* 1965; 273: 370-377.
236. Rosen SM, O'Connor K, Shaldon S. Haemodialysis disequilibrium. *Br Med J* 1964; 2: 672-675.
237. Tyler HR. Convulsions and EEG changes in uremia. *Trans Am Neurol Assoc* 1965; 90: 76-79.
238. Kennedy AC, Linton AL, Luke RG, Renfrew S. Electroencephalographic changes during haemodialysis. *Lancet* 1964; 1: 408-411.
239. Kennedy AC, Linton AL, Eaton JC. Urea levels in cerebrospinal fluid after hemodialysis. *Lancet* 1962; 1: 410-411.

240. Gilliland KG, Hegstrom RM. The effect of hemodialysis on cerebrospinal fluid pressure in uremic dogs. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1963; 9:44-48.
241. Sitprija V, Holmes JH. Preliminary observations of change in intracranial pressure and intraocular pressure during hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1962; 8: 300-309.
242. Wakim KG. Predominance of hyponatremia over hypoosmolality in simulation of the dialysis disequilibrium syndrome. Mayo Clin Proc 1969; 44: 433-460.
243. Arieff AI, Massry SG, Barrientos A, Kleeman CR. Brain water and electrolyte metabolism in uremia: Effects of slow and rapid hemodialysis. Kidney Int 1973; 4: 177-187.
244. Arieff AI, Guisado R, Massry SG, Lazarowitz VC. Central nervous system pH in uremia and the effects of hemodialysis. J Clin Invest 1976; 8: 306-311.
245. Arieff AI, Lazarowitz VC, Guisado R. Experimental dialysis disequilibrium syndrome: Prevention with glycerol. Kidney Int 1978; 14: 270-278.
246. Winney RJ, Kean DM, Best JJK, Smith MA. Changes in brain water with haemodialysis. Lancet 1986; 246: 1107-1108
247. Davenport A, Davison AM, Will EJ. Are changes in intracranial pressure during intermittent machine haemofiltration dependent upon membrane biocompatibility ? Int J Artif Organs 1989; 12: 703-707.

248. Amacher AL. Traumatic injuries of the CNS. in: Sibbald WJ, ed. Synopsis of critical care. Williams & Wilkins. Baltimore. 1984. pp: 176-183.
249. Howell CS, Horvath SM, Farrand EA. Evaluation of variability in the cardiac output of dogs. Am J Physiol 1959; 196:193-196.
250. Moffatt JD, Ballantyne WC. Monitoring techniques and normal values. in: Sibbald WJ, ed. Synopsis of critical care. Williams & Wilkins. Baltimore. 1984: 309-318.
251. Braunwald E. Assessment of cardiac function. In: Braunwald ed. Heart Disease, 3rd ed. WB Saunders Company. Philadelphia 1988. pp: 449-470.
252. Malley WJ ed. Clinical Blood Gases: application and noninvasive alternatives. WB Saunders Company. Philadelphia 1990.
253. Ruiz MC. Dosificación cromatográfica en sangre de ácidos carboxílicos de cadena corta. Biométrica 1985; 10: 17-22.
254. Gutman I, Wahlfeld AW. L-(+)-lactate determination with lactate dehydrogenase and NAD. In: Bergmeyer HU, ed. Method of enzymatic analysis. 2nd ed. Academic Press Inc. New York 1974; pp: 1446-1451.
255. Barth RH. Direct calculation of KT/V. A simplified approach to monitoring of hemodialysis. Nephron 1988; 50: 191-195.
256. Diem K, Lentner C. Documenta Geigy. Tablas científicas 7 ed. Ciba-Geigy. Barcelona 1975.

257. Fellner SK, Lang RM, Neumann A, Spencer KT, Bushinsky DA, Borow KM. Physiological mechanisms for calcium-induced changes in systemic arterial pressure in stable dialysis patients. *Hypertension* 1989; 13: 213-218.
258. Pogglitsch H, Holzer H, Waller J, Pristautz H, Leopold H, Katschnigg H. The cause of inadequate hemodynamic reactions during ultradiffusion. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1978; 8: 245-22.
259. Molony DA, Schiess MC, Evanoff GV. Respiratory acid-base disorders. In: Kokko JP, Tannen RL, eds. *Fluids and electrolytes*, 2nd ed. WB Saunders Company. Philadelphia 1990. pp: 391-484.
260. Nawab ZM, Daugirdas JT, Ing TS, Leehey DJ, Reid RW, Klok MA. Calcium-complexing versus vasorelaxant effects of acetate, lactate and other bases. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 184-188.
261. Daugirdas JT, Nawab JM, Ing TS, Leehey DJ, Yang MCM, Pang PKT, Klok MA. Studies of the vasorelaxant effect of acetate. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 65-68.
262. Civati G, Guastoni C, Teatini U, Perego A, Perrino ML, Benazzi E, Minetti L. High-flux acetate haemodialysis: A single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 (suppl 2): 75-81.
- 263 Gomez Aguinaga M, Landin Limeses L, Renes Carreño E, Lorente Balanza JA, Jorge P, Liste Jimenez L. Cambios hemodinámicos durante la perfusión continua de acetato sódico en el perro anestesiado. *Medicina Intensiva* 1990 14: 101-106.

264. Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross J. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald ed. Heart Disease, 3rd ed. WB Saunders Company. Philadelphia 1988. pp: 383-425.
265. Rodriguez M, Pederson JA, Llach F. Effect of dialysis and ultrafiltration on osmolality, colloid osmotic pressure and vascular refilling rate. Kidney Int 1985; 28: 803-813.
266. Higgins CB, Vatner SF, Francklin D, Braunwald E. Extent of regulation of the hearts's contractile state in the conscious dog by alteration in the frequency of contraction. J Clin Invest 1973; 52: 1187-94.
267. Nixon JV, Murray RG, Bryant C, Johnson RL, Mitchell JH, Holland OB, Gomez-Sanchez C, Verne-Marini P, Blomqvist CG. Early cardiovascular adaptation to simulated gravity. J Appl Physiol 1979; 46: 541-548.
268. Redwood DR, Henry WZ, Epstein SE. Evaluation of the ability of echocardiography to measure acute alterations in left ventricular volume. Circulation 1974; 50:901-904.
269. Rankin LS, Moss S, Grossman W. Alterations in preload and ejection phase indices of left ventricular performance. Circulation 1975; 51:910-915.
270. Hirschliefer J, Crawford M, O'Rourke RA, Karliner JS. Influence of acute alterations in heart rate and systemic arterial pressure on echocardiographic measurements of left ventricular performance in normal subjects. Circulation 1975; 52: 835-841.

271. Nitenberg A, Huyghebaert MF, Blanchet F, Amiel C. Analysis of increase myocardial contractility during sodium acetate infusion in humans. *Kidney Int* 1984; 26: 744-751.
272. Metha RB, Fischer D, Ahmad M, Dubose TD. Effects of acetate and bicarbonate hemodialysis on cardiac function in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1983; 24: 782-787.
273. Chaignon M, Chen WT, Tarazi RC, Bravo EL, Nakamoto S. Effect of hemodialysis on blood volume distribution and cardiac output. *Hypertension* 1981; 3: 327-332.
274. Bradley JR, Evans DB, Gore SM, Cowley AJ. Is dialysis hypotension caused by an abnormality of venous tone?. *Br Med J* 1988; 296: 1634-1637.
275. Hsu ChH, Swartz RD, Somermeyer MG, Raj A. Bicarbonate hemodialysis: Influence on plasma refilling and hemodynamic stability. *Nephron* 1984; 38: 202-208.
276. Leunissen KML, Cheriex EC, Janssen J, Teule GJJ, Mooy JMV, Ramentol M, Van Hooff JP. Influence of left ventricular function on changes in plasma volume during acetate and bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2:99-103.
277. Kirkendol PL, Robie NW, Gonzalez FM, Devia CJ. Cardiac and vascular effects of infused sodium acetate in dogs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1978; 24:714-718.
278. Saman S, Opie LH. Mechanism of reduction of action potential duration of ventricular myocardium by exogenous lactate. *J Mol Cell*

Cardiol 1984; 10: 659-662.

279. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972; 1: 375-389.

280. Kozeny GA, Murdock DK, Euler DE, Hano JE, Scanlon PJ, Bansal VK, Vertuno LL. In vivo effects of acute changes in osmolality and sodium concentration on myocardial contractility. *Am Heart J* 1984; 109: 290-296.

281. Levy F, Grayburn P, Foulks C, Henrich Wl. Cool temperature dialysate improves left ventricular contractility in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 365.

282. Bouffard Y, Viale JP, Annat G, Guillaume C, Percival C, Bertrand O, Motin J. Pulmonary gas exchange during hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30: 920-923.

283. Ralph DD, Ott SM, Sherrard DJ, Hiastaia MP. Inert gas analysis of ventilation-perfusion matching during hemodialysis. *J Clin Invest* 1984; 73: 1385-1391.

284. Carlon GC, Campfield PB, Goldiner PL, Turnbull AD. Hypoxemia during hemodialysis. *Crit Care Med* 1979; 497-499.

285. Jones RH, Broadfield JB, Parsons V. Arterial hypoxemia during hemodialysis for acute renal failure in mechanically ventilated patients: observations and mechanisms. *Clin Nephrol* 1980; 14: 18-22.

286. Varizi ND, Wilson A, Mukai D, Darwish R, Rutz A, Hyatt J, Moreno C. Dialysis hypoxemia. Role of dialyzer membrane and dialysate delivery

system. Am J Med 1984; 77: 828-833.

287. Lynch JP, Mhyre JG, Dantzker DR. Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. J Appl Physiol 1979; 315-321.

288. Silver SM, DeSimone JA, Smith DA, Sterns RH. Dialysis disequilibrium syndrome (DDS) in the rat: Role of the "reverse urea effect". Kidney Int 1992; 42: 161-166.

289. Giagrande A, Cantú P, Porazzi D. Compact electroencephalogram evaluation of bicarbonate dialysis tolerance. In: Petrella F. ed. Uremic acidosis and extracorporeal treatment. Wichting Editore. Milan 1983. pp: 245-256.